

Aus dem Bereich der klinischen Medizin,
Institut für Gerichtliche Psychologie und Psychiatrie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Prof. Dr. med. M. Rösler

Gen-Umwelt-Interaktionen bei Straftätern mit ADHS

DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES GRADES EINES DOKTORS DER MEDIZIN
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes
2011

Vorgelegt von Denise Wenzler
Geboren am 07.09.1981 in Villingen

Gen-Umwelt-Interaktionen bei Straftätern mit ADHS

Gene by environment interactions in delinquents with ADHD

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	4
1.1. Zusammenfassung.....	4
1.2. Summary.....	5
2. Einleitung.....	6
2.1. Allgemeines über ADHS	7
2.1.1. Definition	7
2.1.2. Klassifikation.....	8
2.1.2.1. Klassifikation nach DSM-IV (APA 1994):	8
2.1.2.2. Klassifikation nach ICD-10 (WHO 1992):.....	9
2.1.2.3. Vergleich der beiden Klassifikationen	9
2.1.3. Epidemiologie	10
2.1.4. Psychopathologie und Klinik.....	10
2.1.4.1. Psychopathologie im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter	10
2.1.4.2. Psychopathologie und Klinik im Erwachsenenalter	13
2.1.5. Komorbiditäten	13
2.2. Genetik und ADHS.....	14
2.2.1. Zusammenfassung	14
2.2.2. Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien	15
2.2.3. Molekulargenetische Untersuchungen	15
2.2.3.1. Das katecholaminerge System	16
2.2.3.2. Das noradrenerge System	17
2.2.3.3. Das serotonerge System.....	17
2.2.3.4. Weitere Kandidatengene	18
2.2.3.5. Der Serotonintransporter-Polymorphismus 5-HTTLPR	18
2.3. Umwelteinflüsse	19
2.3.1. Einleitung zu den Umwelteinflüssen	19
2.3.2. Stressoren	20
2.3.3. Modulatoren.....	22
2.4. Ziel der Arbeit.....	23

3. Material und Methodik	24
3.1. Beschreibung der Stichprobe.....	24
3.2. Instrumente	24
3.3. Genetische Typisierung	26
3.4. Statistik	27
4. Ergebnisse.....	30
4.1 Deskriptive Statistik.....	30
4.2 Analyse der Risikofaktoren	32
5. Diskussion	36
6. Literaturverzeichnis.....	42
7. Anhang	51
8. Danksagung und Veröffentlichungen.....	52
8.1. Danksagung.....	52
8.2. Veröffentlichungen	53
9. Lebenslauf	54



1. Zusammenfassung

1.1. Zusammenfassung

Die von der ICD-10 und dem DSM-IV als Hyperkinetisches Syndrom bzw. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bezeichnete Störung ist eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen mit Beginn im Kindesalter. Neben genetischen Faktoren, die einen großen Anteil zur Genese dieser Störung beitragen, beeinflussen auch positive und negative Umweltfaktoren während der Kindheit die Entstehung dieser transkulturell auftretenden Erkrankung, die soziale, kognitive und emotionale Aspekte betrifft. In dieser Arbeit werden die Ergebnisse einer Studie vorgestellt, in welcher bei erwachsenen Straftätern der Einfluss der Interaktion zwischen einem funktionellen Polymorphismus in der Promotorregion des Serotonintransportergens (5-HTTLPR) und ungünstigen psychosozialen Lebensbedingungen während der ersten zehn Lebensjahre auf die Entwicklung einer ADHS untersucht wurde.

Bei 184 männlichen Straftätern wurden mit Hilfe von standardisierten Instrumenten sowohl die Symptomatik einer in der Kindheit vorhandenen oder noch bestehenden ADHS, als auch psychosoziale Einflussfaktoren während der ersten zehn Lebensjahre erfasst. Darüberhinaus wurde jeder Teilnehmer für die langen (L) und kurzen (S) Allele des 5-HTTLPR genotypisiert. Anhand von Regressionsanalysen konnte nachgewiesen werden, dass unabhängig voneinander sowohl negative Umweltbedingungen während der Kindheit, als auch der 5-HTTLPR LL-Genotyp mit kindlicher und auch im Erwachsenenalter persistierender ADHS-Symptomatik assoziiert sind. Zusätzlich wurde eine signifikante Gen-Umwelt-Interaktion festgestellt, die darauf hindeutet, dass Träger von mindestens einem kurzen 5-HTTLPR Allel empfindlicher auf ungünstige Umweltbedingungen während der Kindheit reagieren, als Träger des LL-Genotyps.

Diese Ergebnisse untermauern die Resultate bereits früher veröffentlichter Arbeiten, die ebenfalls eine Assoziation zwischen dem 5-HTTLPR LL-Genotyp, beziehungsweise ungünstigen Umweltbedingungen während der Kindheit mit der Entstehung einer ADHS zeigen konnten und ergänzen die Befundlage dahingehend, dass genetische und Umweltfaktoren in einer Wechselbeziehung stehen.



1.2. Summary

One of the most common psychiatric disorders with its beginning in the childhood is the Hyperkinetic Syndrome or attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), how it is mentioned in the ICD-10 and DSM-IV, respectively. Although ADHD is highly heritable, both positive and negative environmental conditions play an important role for its manifestation during childhood development. This disorder occurs transculturally and affects social, cognitive and emotional aspects. Here, we report the results of an investigation on the interaction of a functional polymorphism of the serotonin transporter promoter gene (5-HTTLPR), which is a predisposition to a development of ADHD itself, with adverse psychosocial environmental conditions during the first decade of the individuals' lives and their impact on ADHD psychopathology in young adult delinquents.

184 male delinquents were assessed for childhood and current ADHD and adverse childhood environment using standardized instruments. Each subject was genotyped for 5-HTTLPR long (L) and small (S) alleles. Logistic regression analysis revealed independent effects of high childhood environmental adversity and the 5-HTTLPR LL-genotype on self-reported childhood ADHD and on persistent ADHD.

Furthermore, a significant gene by environment interaction was found, indicating, that carriers of at least one 5-HTTLPR short allele are more sensitive to childhood environment adversity than carriers of the LL-genotype.

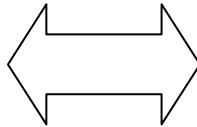
These results support prior findings of association between ADHD and 5-HTTLPR LL-genotype and adverse childhood environment and underline the need for further investigation of this gene by environment interaction with respect to ADHD.

2. Einleitung

John Broadus Watson:

(amerikanischer Psychologe und Verhaltensforscher 1878-1958):

„Gebt mir ein Dutzend gesunder Kinder und ich werde aus ihnen machen, was ich will: Ärzte, Künstler, Wirtschaftsführer oder auch Bettler und Diebe.“

**James Dewey Watson:**

(amerikanischer Molekularbiologe, geb. 1928):

„Wir dachten immer, unser Schicksal stehe in den Sternen. Heute wissen wir, dass es zum großen Teil in unseren Genen liegt.“

Spätestens mit dem Beginn der Genforschung steht die Frage unbeantwortet im Raum, ob, und in welchem Ausmaß bestimmte menschliche Eigenschaften und Merkmale in ihrer Ausprägung durch unser genetisches Erbmateriale unabänderbar vorprogrammiert sind, oder ob, und zu welchen Anteilen diese nur durch unser eigenes freies Handeln oder sonstige äußere Faktoren beeinflusst und moduliert werden können. Bis jetzt wurden einige Merkmale und Erkrankungen ermittelt, die den Mendel'schen Gesetzen folgen und entweder dominant oder rezessiv an die Nachkommen weitergegeben werden. Einige andere Merkmale oder Krankheiten jedoch werden polygen oder multifaktoriell vererbt, also sowohl von verschiedenen, ineinandergreifenden genetischen, als auch äußeren Einflüssen, wie den Lebensgewohnheiten und der Umwelt geprägt. So wird das Thema Gen-Umwelt-Interaktion in verschiedenen Fachbereichen kontrovers diskutiert.

Im Rahmen der wissenschaftlichen Zusammenarbeit zwischen der Forensischen Psychiatrie und der Kinder- und Jugendpsychiatrie liegt neben einigen anderen wichtigen Erkrankungen, deren Ursachen, Pathophysiologie, Neurobiologie, Genetik und Therapie noch nicht komplett aufgeklärt sind, vor allem eine der häufigsten kinder- und jugendpsychiatrischen Erkrankungen im öffentlichen Interesse, die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung.

Sowohl genetische, als auch umweltbedingte Faktoren sind bei der Entstehung dieser Erkrankung von Bedeutung. Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien, sowie



molekulargenetische Untersuchungen weisen darauf hin, dass genetische Faktoren eine bedeutsame Rolle spielen. Verwandte ersten Grades zeigen ein zwei- bis achtfach erhöhtes Risiko, an einer ADHS zu erkranken (Faraone et al., 2000), d.h. bei vielen Betroffenen liegt ein erbliches Risiko vor, welches, vermutlich im Zusammenwirken mit ungünstigen Umwelteinflüssen, zum klinischen Erscheinungsbild führen kann. Wie das genau geschieht, ist bislang nicht bekannt. Jedoch werden Tag für Tag, durch die Veröffentlichungen weiterer Studien, Einzelteile in das große Mosaik dieses Pathomechanismus eingefügt, dessen Gesamtbild voraussichtlich erst in ferner Zukunft komplett erforscht sein wird.

Hinsichtlich der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ist bekannt, dass sie bis zu 80% (Thapar et al., 1999) genetisch determiniert ist. Ätiologisch geht man von einer multifaktoriellen Genese (Bundesärztekammer, 2005) aus mit großer Bedeutung der genetischen Disposition (Biederman et al., 2005). Durch eben diese beiden Faktoren ist die Entschlüsselung der genauen Regeln und Vorgänge, die zum Auftreten einer ADHS führen, keine einfache Angelegenheit, sondern eine große Herausforderung für die wissenschaftlichen Arbeitsgruppen. Mit dieser Studie über eine wechselseitige Beeinflussung zwischen genetischer Prädisposition und negativen Lebensbedingungen, sind wir mit dieser Entschlüsselung einen kleinen Schritt weitergekommen und konnten bereits von anderen wissenschaftlichen Gruppen erhaltene Ergebnisse bestätigen (Bennett et al., 2002; Manuck et al., 2004).

2.1. Allgemeines über ADHS

2.1.1. Definition

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) ist eine häufig auftretende, chronische, psychiatrische Erkrankung, die sowohl im Kindes- und Jugendalter, als auch im Erwachsenenalter vorkommen kann. Die Symptomatik variiert stark unter den einzelnen betroffenen Personen und verschiebt sich im Laufe der Entwicklung vom Kindes- über das Jugend- bis hin zum Erwachsenenalter. Die Hauptsymptome bestehen jedoch stets aus einem für den Entwicklungsstand der Betroffenen abnormen Ausmaß an Unaufmerksamkeit, einer erhöhten Impulsivität und Hyperaktivität. Die Ätiologie der Erkrankung ist noch nicht komplett geklärt. Als Ursache wird jedoch eine genetisch bedingte, neurobiologische Störung des



Transmitterstoffwechsels angenommen, die sowohl durch positive, als auch negative Umwelteinflüsse in ihrer Ausprägung moduliert werden kann. Damit die Diagnosekriterien erfüllt sind, müssen die Symptome in mindestens zwei Lebensbereichen/Situationen (z.B. Schule, Familie) über mehr als sechs Monate auftreten. Darüberhinaus müssen zumindest einige Symptome bereits vor dem siebten Lebensjahr vorkommen.

2.1.2. Klassifikation

2.1.2.1. Klassifikation nach DSM-IV (APA 1994):

Das DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) ist das Klassifikationssystem der Amerikanischen Psychiatrischen Gesellschaft (American Psychiatric Association, APA). Den beiden Merkmalen Hyperaktivität/Impulsivität einerseits und Aufmerksamkeitsdefizit andererseits wurden bei dieser Klassifikationseinteilung jeweils neun Symptome zugeordnet, die in ihrer Kombination untereinander zur Einteilung in die drei jeweiligen Subtypen herangezogen werden.

- ADHS – vorwiegend hyperaktiv-impulsiver Typ

Dieser Typ liegt vor, wenn mindestens sechs der neun Symptome der Hyperaktivität/Impulsivität, jedoch weniger als sechs der neun Symptome des Aufmerksamkeitsdefizits auftreten.

- ADHS – vorwiegend unaufmerksamer Typ

Dieser Typ liegt vor, wenn mindestens sechs Symptome des Aufmerksamkeitsdefizits, jedoch weniger als sechs Symptome der Hyperaktivität/Impulsivität vorkommen.

- ADHS – kombinierter Typ

Dieser Typ liegt vor, wenn jeweils mindestens sechs Symptome sowohl des Aufmerksamkeitsdefizits, als auch der Hyperaktivität/Impulsivität auftreten.



- ADHS – nicht näher bezeichnet; Residualtyp

Dieser Typ liegt bei einer ADHS im Erwachsenenalter vor, wenn die Symptome einer ADHS nicht mehr vollständig erfüllt sind und eine Teilremission eingetreten ist.

2.1.2.2. Klassifikation nach ICD-10 (WHO 1992):

Die Klassifikation nach ICD (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)-10 fasst die Subtypen unter der Bezeichnung „Hyperkinetische Störungen“ innerhalb der Klassifikationsgruppe „Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn im Kindes- und Jugendalter“ zusammen. Die Diagnosen werden in folgende Untergruppen eingeteilt:

- Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (F90.0)
- Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens (F90.1)
- Sonstige, bzw. nicht näher bezeichnete hyperkinetische Störung (F90.8, bzw. F90.9)
- Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität (F98.8)

2.1.2.3. Vergleich der beiden Klassifikationen

In Studien, die sowohl DSM-IV-, als auch die ICD-10-Kriterien bei der Diagnosestellung berücksichtigen, fällt auf, dass in der Regel mittels ICD-10 Kriterien niedrigere Prävalenzen angegeben werden. Dies liegt vor allem daran, dass die DSM-IV Subtypen der ADHS definiert, bei denen die diagnostische Schwelle niedriger ist, als bei den diagnostischen Subtypen der ICD-10 (Rösler et al., 2006).

Das DSM-IV weist ausdrücklich darauf hin, dass nicht bekannt sei, ob die Kriterien auch im Erwachsenenalter gelten. Für das Erwachsenenalter fehlen spezifische Diagnosekriterien. Es ermöglicht allerdings die Diagnose einer ADHS vom residuellen Typ, wenn nämlich die Symptome einer ADHS im Erwachsenenalter nicht mehr vollständig erfüllt sind, also eine Teilremission zu verzeichnen ist. ICD-10 hingegen fasst die Kriterien unter der Bezeichnung „Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn im Kindes- und Jugendalter“ zusammen, was in dieser



Formulierung ein Persistieren der Erkrankung bis in das Erwachsenenalter nicht ausschließt. Hier wird sogar explizit angefügt: „Auch im Erwachsenenalter kann die Diagnose eines hyperkinetischen Syndroms gestellt werden. Die Kriterien sind dieselben [...]“.

2.1.3. Epidemiologie

Es liegt weltweit eine gepoolte Prävalenz von 5,29% bei Kindern und Jugendlichen vor (Polanczyk et al., 2007), die epidemiologischen Studien zufolge auf 3,4% im Erwachsenenalter (Fayyad et al., 2007) sinkt. In Deutschland wird bei insgesamt 4,8% der Kinder und Jugendlichen eine ADHS diagnostiziert (Schlack et al., 2007). Dabei überwiegt das männliche Geschlecht mit einer Prävalenz von 7,9% gegenüber dem weiblichen (1,8%) mit einem signifikant höheren Anteil. Bei Erwachsenen sind die Geschlechtsunterschiede jedoch beinahe ausgeglichen. Die in unterschiedlichen Studien oft stark variierenden Prävalenzen entstehen durch Unterschiede hinsichtlich der zugrundeliegenden diagnostischen Kriterien und der Methodik ihrer Erhebung (z.B. Fremd- oder Selbstbeurteilung, kategoriale vs. dimensionale Diagnostik) und sind nicht auf geographische oder kulturelle Unterschiede zurückzuführen (Huss, 2008).

2.1.4. Psychopathologie und Klinik

2.1.4.1. Psychopathologie im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter

Die drei Leitsymptome der ADHS sind, wie bereits oben erwähnt, Probleme, die Aufmerksamkeit zu fokussieren und zu halten, eine erhöhte Impulsivität und Überaktivität. Diese Symptome müssen nicht bei jedem Patienten auftreten und können sowohl unter den verschiedenen Individuen, als auch im Laufe der Entwicklung eines Betroffenen unterschiedlich stark ausgeprägt sein und in ihrer Kombination variieren. Häufig vollzieht die Ausprägung der einzelnen Symptome jedoch innerhalb der verschiedenen Lebensabschnitte einen charakteristischen Wandel. Dies hat zur Folge, dass der diagnostische Prozess sehr komplex ist und neben der Auswertung standardisierter Fragebögen und Selbstbeurteilungsskalen, einer umfassenden Untersuchung der kognitiven Leistungsfähigkeit, einer



Gesamtbeurteilung der Psychopathologie, einer Erhebung der somatisch neurologischen Bedingungen und der sozialen und emotionalen Kompetenzen auch in der genauesten sowohl Eigen-, als auch Fremdanamnese von Patienten, Familienmitgliedern und Lehrern besteht.

Bei Säuglingen kann sich die ADHS bereits durch auffällig lange Schreiphasen, Fütter- und Schlafstörungen, motorische Unruhe, ein wiederholtes Auftreten von Koliken, Misslaunigkeit und Ablehnung gegenüber Körperkontakt zeigen.

Werden betroffene Kleinkinder älter, entwickeln sie eine enorme Energie, beginnen sehr bald mit Sitzen und Laufen. Oft bestehen jedoch bei betroffenen Kindern ein verringertes Angstgefühl und eine schwach ausgeprägte Gabe, Konsequenzen, Folgen oder Gefahren abschätzen zu können. Deshalb ist das Aufsuchen von Notaufnahmen aufgrund von Verletzungen bis hin zu lebensgefährlichen Unfällen unter an ADHS erkrankten Kindern im Vergleich zur gesunden Bevölkerung erhöht. Darüberhinaus konnte ein dreifach erhöhtes Risiko für das Auftreten akzidenteller Vergiftungen eruiert werden (Barkley, 2003).

Meist treten ernstzunehmende Probleme im Vorschulalter, bzw. Schulalter auf, da sich Betroffene nur sehr schwer in den von Regeln und Strukturen geprägten Schulalltag einfügen können. Während die Symptome Impulsivität, ausgeprägte Trotzreaktionen, eine geringe Ausdauer und Konzentration im Kindergartenalter eher noch toleriert werden, fallen die Schulkinder hingegen als störend auf, gelten als Träumer oder finden sich in der Rolle des „Klassenclowns“ wieder. Deshalb steigt die Häufigkeit der diagnostizierten ADHS-Fälle auch sprunghaft mit dem Übergang vom Vorschul- in das Grundschulalter von 2,4% auf 8,7% bei den Jungen an (Schlack et al., 2007).

Zusätzlich treten bei 30 bis 40% der an ADHS erkrankten Kinder auch Teilleistungsschwächen vor allem im auditiven und visuellen Bereich (Wender, 2002) in Form von Dyskalkulie oder Legasthenie auf.

Als Verhaltensstörung zeigen sich ein sowohl oppositionelles, als auch delinquentes Verhalten und Störungen des Sozialverhaltens. Kinder mit ADHS sind regelmäßig in der Rolle des Außenseiters anzutreffen, da sie nach einem problemlosen Knüpfen von Kontakten zu potenziellen Freunden es nicht schaffen, sich in eine Gruppe einzufügen, weil sie nicht selten ein dominantes Verhalten an den Tag legen und sehr impulsiv und aufbrausend reagieren können, wenn die anderen Kinder nicht



genau nach ihrem Willen handeln. Eine häufig koinzident auftretende ungeschickte Fein- und Grobmotorik, hauptsächlich im Bereich der Auge-Hand-Koordination kann ebenfalls eine Außenseiterrolle der Kinder herbeiführen oder manifestieren, da sie deshalb beim Aufstellen von Sportmannschaften nur ungern in ein Team aufgenommen werden. Während es ihnen bei Sportarten wie Schwimmen oder Joggen eher möglich ist, sogar überdurchschnittliche Leistungen zu erbringen, können Tennis oder Fußball von einem Großteil nur unbefriedigend ausgeübt werden.

Einer der schwerwiegendsten Punkte der Symptomatik betroffener Kinder und Jugendlicher machen emotionale Probleme aus. Hierbei ist vor allem eine Übererregbarkeit der Kinder zu erwähnen, die sich sowohl bei unangenehmen, als auch bei angenehmen Beschäftigungen als ausgeprägte, über ein normales Maß hinauschießende, Erregung zeigt. Außerdem zeichnen sich betroffene Kinder durch eine geringe Frustrationstoleranz aus. Abgesehen von emotionalen Ausbrüchen, gelten diese Kinder meist als gutmütig. Ein weiterer wichtig zu erwähnender Punkt in diesem Bereich ist eine häufig gravierende Selbstwertproblematik betroffener Kinder. Da sie sich sowohl in den familiären, als auch schulischen Alltag nicht gut einfügen können und durch ihre Impulsivität oftmals keine Freundschaften entwickeln können, sehen sie sich auch selbst als Außenseiter oder Sonderling. Sie sind nicht selten in der Rolle des Sündenbocks anzutreffen, da sie mehr als andere Mitschüler getadelt oder bestraft werden, weil sie für gewöhnlich -jedoch ohne böse Absicht- impulsiv und ohne etwaige Folgen abwägen zu können, agieren. Diese Verhaltensweisen können bei Nichterkennen der zugrundeliegenden Problematik als Provokation oder Ziel, im Mittelpunkt stehen, oder stören zu wollen, missgedeutet werden.

Andererseits können Patienten mit ADHS auch besondere Eigenschaften und Talente aufweisen, wie zum Beispiel eine stark ausgeprägte Kreativität oder Phantasie. Neben einer außergewöhnlichen Neugierde und Risikobereitschaft, die hier neutral gewertet werden, können Kinder mit ADHS jedoch auch ein verstärktes Interesse an bestimmten Themen und Tätigkeiten zeigen, in diesen Teilgebieten auch ihre Aufmerksamkeit (hyper-)fokussieren und effektiv vorankommen. Thom Hartmann betont in seiner Arbeit vor allem diese ressourcenorientierte Sichtweise der ADHS, die auch in der Therapie sehr hilfreich sein kann (Hartmann, 1997).



2.1.4.2. Psychopathologie und Klinik im Erwachsenenalter

Während die ADHS des Kindesalters bereits 1978 durch die WHO als „Hyperkinetisches Syndrom“ in das Diagnosemanual ICD-9 aufgenommen wurde, blieb die ADHS im Erwachsenenalter längere Zeit nicht berücksichtigt und wurde 1980 durch das nordamerikanische Diagnosesystem DSM-III auch im Erwachsenenalter als ADHS mit Residuum („ADD-Residual Type“) akzeptiert. 1992 erlaubte die WHO die Diagnose „Hyperkinetische Störung“ in der ICD-10 erstmals auch bei Erwachsenen, jedoch ohne spezifische Diagnosekriterien aufzuführen.

Einer der wesentlichsten Gründe für das verzögerte Anerkennen dieser Erkrankung bei Erwachsenen liegt in der unterschiedlichen Ausprägung der typischen Symptome. Während bei Kindern, wie bereits erwähnt, eher Hyperkinetik und Impulsivität im Vordergrund stehen, fallen Erwachsene mit ADHS oft durch eine sehr desorganisierte Lebensführung als Leitsymptom auf. Die motorische Hyperaktivität weicht im langjährigen Verlauf eher einer chronischen inneren Unruhe. Betroffene gelten deswegen typischerweise als vergesslich, chaotisch, oder ruhelos. Darüber hinaus leiden sie häufig unter stark ausgeprägten Stimmungsschwankungen, die Spannungen oder Konflikte, z.B. wenn besonders viel Disziplin und Routine nötig sind, oder es gilt, sich hierarchischen Strukturen unterzuordnen, erst auslösen, oder noch verstärken können. Erwachsene mit diesem Störungsbild erreichen auch, an ihrem Begabungsniveau gemessen, qualitativ weniger hochwertige Schul- und Berufsabschlüsse. Stattdessen arbeiten sie entweder unter ihren Möglichkeiten, oder fallen durch häufige Schul- bzw. Ausbildungsabbrüche, Arbeitsstellenwechsel oder Arbeitslosigkeit auf (Barkley, 2002). Außerdem ist die Rate an Scheidungen, Trennungen, unerwünschten Schwangerschaften und das Risiko, sich an sexuell übertragbaren Krankheiten anzustecken, erhöht. Die ADHS persistiert bei 30-50% der Betroffenen bis in das Erwachsenenalter (Kordon et al., 2004).

2.1.5. Komorbiditäten

Die Diagnosestellung ist durch das Auftreten von typischen Komorbiditäten erschwert. In diesem Kontext ist nicht leicht zu eruieren, ob die ADHS primär oder sekundär aufgetreten ist.



Typische Komorbiditäten sind oppositionelle Störungen, Störungen des Sozialverhaltens, aggressive und sonstige Verhaltensstörungen, affektive Störungen, vor allem Depressionen oder bipolare Störungen, das Tourette-Syndrom, sonstige Tic-Störungen, Angststörungen (z.B. soziale Phobie), Zwangsstörungen, Lernstörungen und Teilleistungsschwächen (Brown et al., 2001), Sprach- und Sprechstörungen, Persönlichkeitsstörungen, vor allem vom Borderline- oder dissozialen Typ, Substanzenmissbrauch (vor allem Alkohol, Tabak, Marihuana) und nicht stoffgebundene Suchterkrankungen (z. B. Sex, Spielen, Internet) (Hesslinger et al., 2004; Grosse et al., 2003). Zusätzlich können auch Essstörungen, insbesondere Adipositas, im Zusammenhang mit ADHS auftreten (Agranat-Meged et al., 2005). Auch eine erhöhte Neigung zur Delinquenz ist belegt (Retz et al., 2004; Bundesärztekammer, 2005).

2.2. Genetik und ADHS

2.2.1. Zusammenfassung

Die Ergebnisse der veröffentlichten Studien vergangener Jahre ließen, wie bereits erwähnt, den Schluss ziehen, dass sowohl genetische, als auch nicht genetische Faktoren Einfluss auf die Entwicklung einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung nehmen. Weltweit betriebene Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien einerseits, sowie molekulargenetische Forschung andererseits, zeigen die Komplexität der Vererbung dieser Erkrankung. Die Resultate verschiedenster Studien weisen zum Teil widersprüchliche Ergebnisse auf, zu einem anderen Teil jedoch unterstützen und bestätigen sich die Ergebnisse in ihrer Reliabilität.

Um mehr Licht in die genetischen Vorgänge der ADHS zu bringen, veröffentlichten Faraone et al. 2005 eine Zusammenfassung und Auswertung weltweit erhobener, gepoolter Daten. Die folgenden Angaben in Abschnitt 2.2.2. und 2.2.3. beziehen sich auf die Ergebnisse dieser umfangreichen Metaanalyse.



2.2.2. Zwillings-, Adoptions- und Familienstudien

Bisher wurde in einigen Studien unterschiedlichen Studiendesigns eine erhöhte Prävalenz der ADHS innerhalb bestimmter Familien festgestellt. Dabei können Eltern, Kinder und Geschwister der an ADHS-leidenden Patienten betroffen sein. Zur besseren Beurteilung des genetischen Anteils dieses Störungsbildes, wurden auch Adoptions- und Zwillingsstudien durchgeführt, bei denen äußere Umweltfaktoren, wie Familienstruktur und der sozioökonomische Status mit berücksichtigt wurden.

Hierbei zeigte sich in Adoptionsstudien unter biologischen Verwandten eine größere Wahrscheinlichkeit, an ADHS zu erkranken, als unter adoptierten Verwandten, die unter denselben Lebensbedingungen aufgewachsen sind.

Die Daten diverser, in den USA, der EU, Skandinavien und Australien durchgeführter Zwillingsstudien, bei denen jeweils monozygote mit identischem Genom und dizygote Zwillinge, die wie normale Geschwister 50% ihrer Gene teilen, miteinander verglichen wurden, ergaben eine geschätzte mittlere Heritabilität von 76%.

2.2.3. Molekulargenetische Untersuchungen

In molekulargenetischen Untersuchungen wurden jeweils einige DNA-Marker als Gensonden eingesetzt, um bestimmte Chromosomenregionen von gesunden Verwandten mit dem Genom betroffener Verwandter zu vergleichen. Hierbei konnten drei große Kandidatengen-Untergruppen ausgemacht werden, die das katecholaminerge, noradrenerge und serotonerge Transmittersystem betreffen. Fall-Kontroll-Studien vergleichen die Häufigkeit bestimmter Allele bei Patienten mit ADHS im Vergleich zu gesunden Bevölkerungsgruppen. Allele, die das Risiko für das Auftreten einer ADHS erhöhen, treten in diesem Studiendesign häufiger bei der Patientengruppe als bei der Kontrolle auf. Bei der genetischen Untersuchung von Familien werden diejenigen Allele, die von betroffenen Eltern an ihre ebenfalls betroffenen Kinder vererbt werden, mit denen verglichen, die sie nicht an ihre Kinder weitervererben. Auch in diesen Familienstudien sollte ein Allel, von dem vermutet wird, dass es das Erkrankungsrisiko erhöht, häufiger unter den weitergegebenen Allelen sein, als unter denen, die nicht vererbt werden. Aus diesen beiden Studienansätzen lässt sich jeweils die Odds Ratio (OR), beziehungsweise das relative Risiko (RR) berechnen, welches das Ausmaß der Assoziation zwischen



ADHS und den Risiko-Allelen abschätzt. Eine Odds Ratio oder ein relatives Risiko von 1,0 spricht für keinen Zusammenhang. Sind diese Werte jedoch größer als 1, spricht das dafür, dass das Risiko an einer ADHS zu erkranken, durch dieses Allel erhöht ist. Im Gegenzug hierzu würden Werte kleiner 1 dafür sprechen, dass das Erkrankungsrisiko erniedrigt wird, falls dieses Allel auftritt.

2.2.3.1. Das katecholaminerge System

Im Rahmen der Untersuchungen zum dopaminergen System wurden die Dopaminrezeptoren D2, D3, D4 und D5 in zahlreichen Studien erforscht. Während die bisher weniger häufig untersuchten Dopaminrezeptoren D2 und D3 keine statistisch signifikanten Ergebnisse hervorbrachten, konnte eine Metaanalyse, die 14 unabhängige Studien miteinander verglich, für ein 148-bp langes Allel des Dopaminrezeptors DRD5 eine OR von 1,2 (95%-Konfidenzintervall (KI) 1,1-1,4) eruieren. Neben D5 gehört der Dopamintransporter D4 zu dem am stärksten erforschten Bereich des dopaminergen Systems. Sowohl Noradrenalin, als auch Dopamin sind potenzielle Agonisten dieses Dopamin D4 Rezeptors (DRD4). Obwohl zum Teil widersprüchliche Ergebnisse vorliegen, erbrachten die gepoolten Daten eines Exon-III-Polymorphismus dieses Transporters bei den Fall-Kontroll-Studien eine OR von 1,45 (95%KI 1,27-1,65) und in Familienstudien eine OR von 1,16 (95%KI 1,03-1,31). Dieser Polymorphismus ist ein tandem-repeat-Polymorphismus und wurde genauer untersucht, da in-vitro-Studien zeigen konnten, dass die Allelvariante mit sieben Wiederholungen eines Basenpaars, eine abgeschwächte Reaktion auf Dopamin zeigt. Eine kleine Anzahl von Untersuchungen anderer Polymorphismen im D4-Rezeptor erbrachte keine signifikanten Ergebnisse.

Ebenso lieferten die Untersuchungen der Tyrosinhydroxylase, Catechol-O-Methyltransferase und der Monoaminoxidase A widersprüchliche Ergebnisse.

Das Allel mit zehn Wiederholungen eines tandem-repeat Polymorphismus im Dopamintransporter-Gen DAT1 (SLC6A3) steht ebenfalls im Interesse diverser Forschungsgruppen. Wenn man die zum Teil widersprüchlichen Daten poolt, erhält man eine niedrige, jedoch signifikante OR von 1,13 (95%KI 1,03-1,24).

Von der Dopamin-β-Hydroxylase wurden ebenfalls unterschiedliche Polymorphismen in verschiedenen Studien untersucht. Poolt man die Daten diverser Familienstudien,



erhält man für den Polymorphismus 5' Taq1 eine statistisch signifikante Assoziation zum Auftreten einer ADHS (OR=1,33; 95%KI 1,11-1,59).

2.2.3.2. Das noradrenerge System

Die noradrenergen Rezeptoren, die im Zusammenhang mit ADHS untersucht wurden, sind ADRA2A, 2C und 1C. Diese Studien kamen jedoch zu widersprüchlichen Ergebnissen, weswegen bislang keine Assoziation zwischen diesen Rezeptorgen und ADHS vermutet wird.

Im noradrenergen System wurde ebenfalls der Norepinephrin-Transporter SLC6A2 untersucht, da Medikamente, die diesen Transporter blockieren, wirksam in der Behandlung der ADHS sind. Bislang erhobene Studien konnten jedoch auch in diesem Bereich noch keine eindeutigen Ergebnisse hervorbringen.

2.2.3.3. Das serotonerge System

Hier wurden die Serotonin-Rezeptoren HTR1B und HTR2A untersucht. Bei einem stummen SNP (single nucleotide polymorphism) (G861C) im Bereich des Gens, das für den Serotonin-Rezeptor HTR1B kodiert, konnte eine gepoolte OR von 1,44 (95%KI 1,14-1,83) erhoben werden.

Die gepoolte OR für HTR2A, der ebenfalls das Interesse verschiedener Gruppen erweckte, beträgt 1,1 und erbringt damit kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Im Rahmen des serotonergen Systems wurde ebenfalls die Tryptophan-Hydroxylase untersucht, da sie erstens das geschwindigkeitslimitierende Enzym der Serotoninsynthese ist und zweitens bestimmte Polymorphismen dieses Enzyms mit aggressivem Verhalten und einer erhöhten Impulsivität assoziiert sind (Manuck et al., 1999). Bislang konnte jedoch keine statistisch wirksame Assoziation zwischen diesem Gen und ADHS gefunden werden.

Zum serotonergen System zählt ebenfalls der Serotonintransporter 5-HTT, der ebenfalls signifikante Resultate lieferte. Dieser Polymorphismus wird später genauer beschrieben.

2.2.3.4. Weitere Kandidatengene

Weitere Kandidatengene, die im Hinblick auf ADHS untersucht worden waren, jedoch keiner dieser Gruppen zuzuordnen sind, sind die Acetylcholinrezeptoren CHRNA4 und CHRNA7, Glutamatrezeptoren und das synaptosomal-assoziierte Protein 25 (SNAP-25). Während bei den ersten beiden Rezeptortypen bisher keine signifikanten Ergebnisse im Hinblick auf eine Assoziation mit ADHS veröffentlicht werden konnten, erbrachte der Polymorphismus T1065G des SNAP-25, das im Tiermodell untersucht wurde, signifikante Ergebnisse mit einer OR von 1,19 (95%KI 1,03-1,38).

Gene	Studiendesign	Gepoolte OR	95% KI
Dopamin D4 Rezeptor (Exon III VNTR, 7-repeat)	Familienstudie	1,16	1,03-1,31
Dopamin D4 Rezeptor (Exon III VNTR, 7-repeat)	Fall-Kontroll-Studie	1,45	1,27-1,65
Dopamin D5 Rezeptor (CA repeat, 148 bp)	Familienstudie	1,24*	1,12-1,38
Dopamintransporter (VNTR, 10-repeat)	Familienstudie	1,13	1,03-1,24
Dopamin-β-Hydroxylase (Taq1 A)	Fall-Kontroll-Studie	1,33	1,11-1,59
SNAP-25 (T1065G)	Familienstudie	1,19	1,03-1,38
Serotonintransporter (5-HTTLPR lang)	Fall-Kontroll-Studie	1,31	1,09-1,59
HTR1B (G861C)	Familienstudie	1,44	1,14-1,83

Tabelle 1: Auflistung aller signifikanten gepoolten Odds Ratios der oben erwähnten Genvarianten, die in drei oder mehr Fall-Kontroll- oder Familienstudien untersucht worden sind (Faraone et al., 2005)

OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall; VNTR: variable number of tandem repeats

*Lowe et al, 2004

2.2.3.5. Der Serotonintransporter-Polymorphismus 5-HTTLPR

Besonderes Augenmerk wird in diesem Zusammenhang auf die Studien des Serotonintransporters gelegt. Das Serotonintransportergen (5-HTT; SLC6A4) auf Chromosom 17q11.1-q12 ist wahrscheinlich das bisher am besten erforschte Gen im Rahmen psychiatrischer, genetischer Studien, das Zusammenhänge mit einem breiten Spektrum psychiatrischer Krankheitsbilder hervorbrachte (Faraone et al., 2005). Im Zusammenhang mit ADHS wurde bislang vor allem ein 44-Basenpaar langer Insertions-/Deletions-Polymorphismus (5-HTTLPR) in der Promotorregion des SLC6A4-Gens erforscht (Seeger et al., 2001). Unter 80 Kindern mit einer hyperkinetischen Störung, sowohl mit, als auch ohne Verhaltensstörungen, war das lange Allel (L-Allel) im Vergleich zur Kontrollgruppe überrepräsentiert. Zwei weitere

Studien erbrachten ähnliche Ergebnisse. Das Allel in dieser Ausprägung (LL) kodiert verglichen mit dem homozygot kurzen (SS) und heterozygoten (SL), dessen Produkt dem homozygot kurzen entspricht, ungefähr doppelt so effektive Serotonintransporter. Im Gegensatz zu anderen Studien untersuchten Retz et al. (2002) dimensionale Symptome einer ADHS. Zoroglu et al. (2002) untersuchten auch einen Polymorphismus (STin2) mit einer variablen Anzahl von tandem repeats (VNTR) und erhielten ebenfalls eine signifikante Assoziation mit ADHS. Die gepoolten Daten der Ergebnisse der erwähnten und zahlreicher anderer Forschungsgruppen ergeben für das lange Allel von 5-HTTLPR eine OR von 1,31 (95%KI 1,09-1,59).

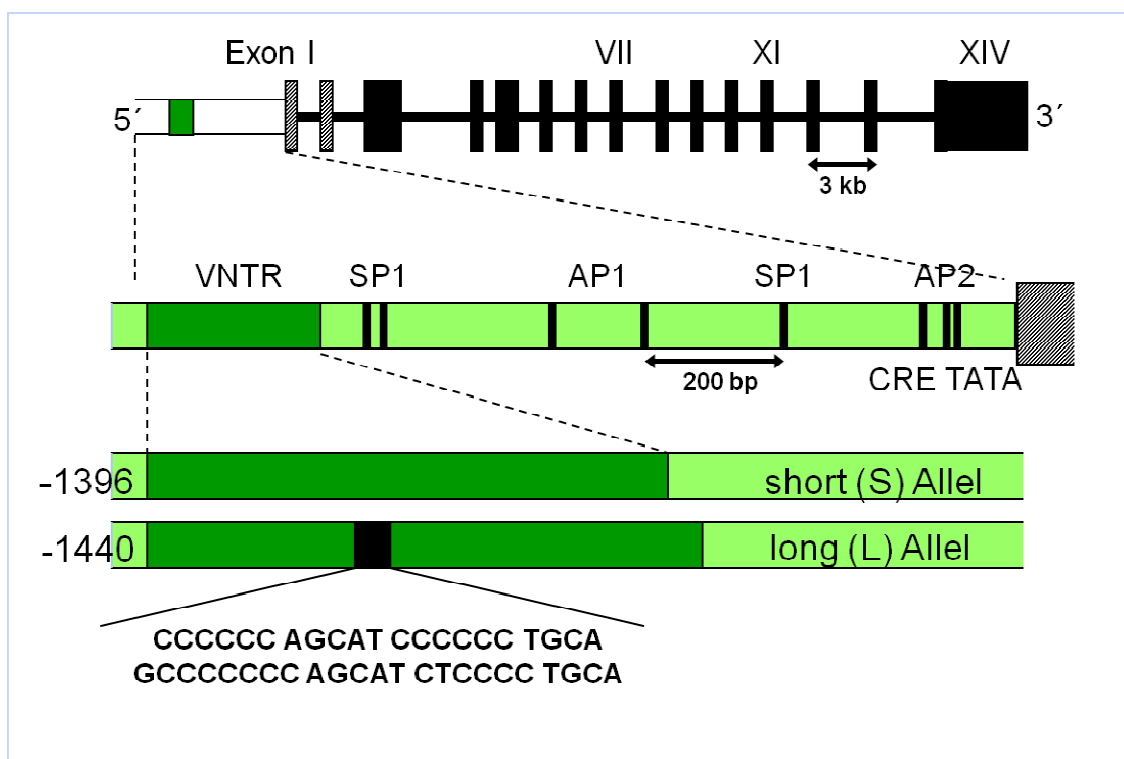


Abbildung 1: Schematische Darstellung von 5-HTTLPR

2.3. Umwelteinflüsse

2.3.1. Einleitung zu den Umwelteinflüssen

Umwelteinflüsse und psychosoziale Faktoren können nicht ursächlich für das Auftreten einer ADHS verantwortlich gemacht werden. Wie bereits oben erwähnt, kann jedoch die Entwicklung einer ADHS neben genetischen Faktoren auch entscheidend durch bestimmte Stressoren oder Modulatoren, sowohl negativ, als



auch positiv beeinflusst werden. Diese können toxische, ernährungsbedingte, entwicklungsbedingte und psychosoziale Aspekte betreffen.

Die intensive Studienbetreuung erbrachte das Ergebnis, dass ungünstige Umweltbedingungen in der Kindheit allgemein zu einer breitgefächert beeinträchtigten Entwicklung führen (Rutter, 1988).

2.3.2. Stressoren

Einen großen Einfluss scheint das mütterliche Rauchverhalten während der Schwangerschaft auf die Entstehung einer ADHS zu nehmen, was bei betroffenen Kindern das Auftreten von Verhaltensauffälligkeiten allgemein signifikant erhöht (Rodriguez et al., 2005; Biederman et al., 2002; Milberger et al., 1998).

Als ein weiterer schwerwiegender Faktor können prä-, peri- und postnatale Geburtskomplikationen angesehen werden (Lou, 1996). In diesem Zusammenhang ist jedoch zu erwähnen, dass die meisten zu diesem Thema durchgeführten Studien retrospektiv erhoben wurden und die Frage der Kausalität nicht hinreichend geklärt ist, ob nicht auch bei dem Vorhandensein von bestimmten genetischen Dispositionen hinsichtlich der Entwicklung einer ADHS die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Geburtskomplikationen ansteigt, beziehungsweise dass das Vorhandensein bestimmter Gene mit prädisponierendem Charakter für die spätere Entwicklung einer ADHS per se ein Risikofaktor für Geburtskomplikationen darstellt.

Als eine andere mögliche äußere Ursache, die zur Krankheitsentstehung führen kann, wird eine Bleivergiftung diskutiert. So konnte zum Beispiel bei Kindern, die nachweislich bleihaltige Substanzen aufgenommen hatten, meist bleihaltige Farbe im Kinderzimmer, eine ADHS diagnostiziert werden. Im Rückschluss darauf konnte bei Erkrankten in Großstädten eine leichte chronische Bleivergiftung nachgewiesen werden (Wender, 2002). Neben erhöhten Bleiwerten im Trinkwasser, wurde auch eine Quecksilberexposition als Risikofaktor für das Entstehen einer ADHS identifiziert (Curtis et al., 2008). Im Vergleich zur Nikotinexposition während der Schwangerschaft spielen diese Umweltgifte jedoch mittlerweile eine untergeordnete Rolle.

Als weitere mögliche Ursache wurden bestimmte Nahrungsanteile angesehen, wie besondere Nahrungsmittelzusätze und Zucker in großen Mengen. So wurde bei



erkrankten Kindern eine Verhaltensbesserung erzielt, indem eine vom Lebensmittelfarbstoff Tartrazin freie Diät verordnet wurde. Wurde dieser Stoff erneut, ohne das Wissen der Studienteilnehmer, der Nahrung zugefügt, traten Verschlechterungen des Verhaltens, wie Unruhe, Schlafstörungen und eine erhöhte Reizbarkeit auf (Wender, 2002). Auch in einer neuen, 2007 veröffentlichten Studie konnten Einflüsse bestimmter Nahrungsfarbstoffe, die Süßigkeiten beigemischt werden, auf eine bestehende ADHS-Symptomatik gezeigt werden. Bei der Verstärkung der Symptomatik handelt es sich jedoch um eine relativ geringe Effektstärke ($d=0,2$). Der genaue Pathomechanismus ist noch ungeklärt (McCann et al., 2007).

Die soziale Benachteiligung stellt ebenfalls ein offenkundiger Risikofaktor für ADHS dar. So wird ADHS mit 6,4% signifikant häufiger bei Kindern aus Familien mit niedrigem sozioökonomischem Status diagnostiziert als bei Familien mit mittlerem (5,0%) oder hohem (3,2%) Status (Schlack et al., 2007). Hierbei spielen Gründe wie mangelndes förderliches Gesundheitsverhalten, geringe ökonomische Ressourcen, Kriminalität, fehlende soziale Unterstützung und gesellschaftliche Desintegration eine Rolle. In einer weiteren Studie konnten ebenfalls Zusammenhänge zwischen psychosozialen negativen Umweltfaktoren, wie einem niedrigen sozioökonomischen Status, mütterlicher Psychopathologie, Konflikten innerhalb der Familie und dem Auftreten einer ADHS hergestellt werden (Biederman et al., 2002).

Zusammenfassend muss hier ebenfalls erwähnt werden, dass das Prinzip der Ursache und Wirkung im Familienmodell wahrscheinlich nie hinreichend geklärt sein wird. So kann ein Kind mit ADHS jedoch primär als extremer Belastungsfaktor für innerfamiliäre Konflikte, wie ein beeinträchtigtes Familien- und Eheleben, gestörte Eltern-Kind-Beziehungen oder problematische Situationen unter den Geschwistern angesehen werden. Kurz gesagt, Betroffene bringen eine erhebliche psychosoziale Problematik für sich selbst und das komplette soziale Umfeld mit sich. Besonders wenn mit einer standardisierten Erhebung psychosozialer Einflüsse innerhalb der ersten zehn Lebensjahre bei den Studienteilnehmern negative Umweltbedingungen erhoben werden, ist leider nicht auszuschließen, dass diese zu einem Teil erst als Folge der Verhaltensauffälligkeit des kranken Kindes entstanden sind. Für eindeutig geklärte, kontrollierbare Umweltbedingungen dienen Versuche am Tiermodell (Bennett et al., 2002; Barr et al., 2003).



2.3.3. Modulatoren

Ein protektiver Faktor im Zusammenhang der Entstehung einer ADHS ist in erster Linie eine kognitive Begabung betroffener Kinder. Trotz Vorhandensein der Kernsymptomatik verfügen diese Kinder über eine noch akzeptable Leistung in der Schule, zu Hause und einen oft stabilen Freundeskreis, da sie sich im Laufe ihrer Entwicklung -bewusst oder unbewusst- bestimmte, sowohl funktionale, als auch dysfunktionale Kompensationsstrategien aneignen. Deshalb fallen Kinder mit einer hohen kognitiven Begabung erst später mit Leistungseinbußen oder einer verstärkten ADHS-Symptomatik auf, wenn die Leistungsanforderungen steigen oder längerfristige Aufgaben zu bewältigen sind.

Darüber hinaus zählen auch bei Kindern mit ADHS die üblichen Faktoren, die zu einer positiven, altersentsprechenden Entwicklung eines jeden Kindes zuträglich sind, als Schutzfaktoren für das Auftreten der Erkrankung. Dazu gehören das Gefühl emotionaler Geborgenheit, familiäre Unterstützung, körperliche Gesundheit, günstige Kontakte zu Freunden und Mitschülern.

Zusätzlich kann ein kollegialer, jedoch konsequenter Erziehungsstil bereits vorhandene Symptome in ihrer Ausprägung positiv modulieren. So ist es wichtig, den Eltern beizubringen, dass sie bestimmte, für das Kind transparente Regeln einführen und das Kind beim Verletzen oder Befolgen dieser Regeln stets in einem adäquaten, konstant bleibendem Maße durch positive oder negative Verstärkung loben und tadeln. Die meist durch Fachleute weitervermittelten pädagogischen Kompetenzen können so in familiären Alltagssituationen einen hohen Anteil zur Kompensation der Störung leisten.

Hieraus ist ersichtlich, dass das psychosoziale Umfeld eines Kindes eine gravierende Beeinflussung auf das Entstehen und die Ausprägung des Krankheitsbildes ausübt, sowie eine große Rolle bei der Bewältigung der Konsequenzen spielt, die aus der Beeinträchtigung durch diesen Störungskomplex hervorgehen.



2.4. Ziel der Arbeit

Es wurden folgende Sachhypothesen verfolgt:

1. Nachteilige psychosoziale Umweltbedingungen begünstigen die Entwicklung einer ADHS

Die erste Hypothese ist gerichtet und beruht sowohl auf empirischen Befunden, als auch auf Literatur zu diesem Thema (Biederman et al., 2002).

Umformuliert in die statistische Hypothese:

- $H1: M_{\text{Durchschnitt_ADHS}} < M_{\text{UU_ADHS}}$

M=Mittelwert, Durchschnitt_ADHS= Entwicklung einer ADHS unter normalen psychosozialen Umweltbedingungen, UU_ADHS= Entwicklung einer ADHS unter ungünstigen psychosozialen Umweltbedingungen

Analog hierzu lassen sich auch die weiteren Sachhypothesen in statistische Hypothesen umformulieren.

2. ADHS ist mit dem funktionellen 5-HTT Promotoren Polymorphismus (5-HTTLPR) assoziiert

Die zweite Hypothese ist ebenfalls gerichtet. Sie bezieht sich auf schon bestehendes wissenschaftliches Material (Seeger et al., 2001; Zoroglu et al., 2002) und basiert auf dem metaanalytisch gesicherten Befund einer Assoziation des 5HTTLPR L-Allels mit ADHS (Faraone et al., 2005).

3. Es existieren Interaktionen zwischen 5-HTTLPR und psychosozialen Umweltfaktoren in Bezug auf die Entwicklung einer ADHS

Die dritte, ungerichtete Hypothese bezieht sich ebenfalls auf schon bestehendes wissenschaftliches Material (Bennett et al., 2002; Barr et al., 2003).



3. Material und Methodik

3.1. Beschreibung der Stichprobe

Die Stichprobe bestand aus 184 erwachsenen, nicht verwandten Straftätern, die zur Erstellung eines forensischen Gutachtens an das Institut für Gerichtliche Psychologie und Psychiatrie der Universitätsklinik des Saarlandes überwiesen worden waren. Dabei wurden nur europäische und deutsch sprechende Männer in die Studie einbezogen, nachdem sie über das Ziel der Studie aufgeklärt worden waren, und ihre schriftliche Zustimmung erteilt hatten. Die Studie wurde durch die Ethikkommission der saarländischen Ärztekammer bewilligt.

Das mittlere Alter der Probanden betrug 34,1 Jahre (Standardabweichung (SD) 11,7 Jahre). Die erhobenen Daten erfüllten typische Charakteristika einer aus Straftätern bestehenden Stichprobe mit schlechter Schulausbildung (kein üblicher Schulabschluss: 12,9%; ≤9 Jahre der schulischen Ausbildung: 70,6%; Schullaufbahn >9 Jahre: 16,6%), einem niedrigen Prozentsatz an Teilnehmern mit Berufsausbildung (49,5%), einem niedrigen Prozentsatz von Verheirateten: Familienstand (ledig: 56,1%; geschieden: 23,8%; verheiratet: 20,1%).

Der Prozentsatz vergangener Verurteilungen betrug 49,7%. Die kriminellen Handlungen umfassten ein breites Spektrum. Dies beinhaltete sexuelle Vergehen (15,8%), Körperverletzungen (15,2%), Kapitalverbrechen (13,0%), Diebstahl (9,2%), Mord (8,2%), Betrug (6,0%) und Drogenmissbrauch (5,4%). Bei dieser Auflistung wurden nur die häufigsten Straftaten (>5%) erwähnt.

3.2. Instrumente

Bei allen Probanden wurde ein psychiatrisches Interview durch ausgebildete Psychiater erhoben und eine neurologische Untersuchung durchgeführt. Dabei konnten psychiatrische Komorbiditäten anhand der ICD-10-Kriterien diagnostiziert werden, die durch modifizierte und standardisierte Fragebögen ermittelt wurden (Hiller et al., 1990). Teilnehmer mit der Diagnose eines zu dieser Zeit bestehenden Substanzenmissbrauchs, einer akuten Schizophrenie, einer depressiven Episode oder bipolaren Störung, einer anderen klinisch relevanten Störung der Achse-1



gemäß DSM-IV, sowie Teilnehmer mit einer Intelligenzminderung ($IQ < 70$) wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Anhand der deutschen Version der Wender-Utah-Rating-Scale in der Kurzform (WURS-k) zur retrospektiven klinischen Einschätzung einer ADHS-Problematik im Kindesalter (Retz-Junginger et al., 2002) lassen sich Symptome einer ADHS im Kindesalter retrospektiv erfassen. Das Instrument entstand aus den Utah-Kriterien und dem Adult Questionnaire-Childhood Characteristics (AQCC) (Wender, 1985). Aus dem ursprünglichen Verfahren mit 61 Items wurden nach Itemanalyse 21 Items extrahiert, bei welchen die Teilnehmer jeweils über verschiedene, typische ADHS-Symptome in ihrer Kindheit befragt wurden. Die WURS-k erfasst neben kindlicher ADHS auch andere Erkrankungen, die einen syndromalen Überschneidungsbereich mit ADHS aufweisen (Rösler et al., 2008). Zur Erfassung motivationaler Aspekte bei der Bearbeitung des Fragebogens wurden zusätzlich vier Kontrollfragen aufgenommen, so dass sich der Gesamtfragebogen auf 25 Items bezieht. Jedes dieser Items kann mit 0 (nicht zutreffend) bis 4 (stark ausgeprägt) Punkten bewertet werden und bezieht sich auf den Altersbereich zwischen dem 8. und 10. Lebensjahr. Der Cut-off-Wert bei 30 Punkten wurde mit einer Sensitivität von 85% und Spezifität von 76% als Einteilungskriterium zwischen Betroffenen mit ADHS im Vergleich zur Kontrollgruppe festgelegt.

Eine noch bestehende ADHS wurde durch die ADHS-DC (Diagnostische Checkliste), einem standardisierten Instrument zur klinischen Erfassung bestehender ADHS-Symptome, diagnostiziert (Rösler et al., 2004). Dabei wurde eine bestehende ADHS nur dann angenommen, wenn in der WURS-k ein Wert ≥ 30 erreicht wurde, und gleichzeitig die diagnostischen Kriterien für eine ADHS gemäß DSM-IV aktuell gegeben waren.

Die Risikofaktoren für ungünstige Umweltbedingungen während der Kindheit, wurden anhand eines Fragebogens retrospektiv aus den bestehenden schriftlichen Unterlagen in den Patientenakten ermittelt. Die Erhebung dieser Daten erfolgte sowohl den Genotyp, als auch die Diagnosen betreffend, blind. Bei allen Teilnehmern wurden dabei nur die ersten zehn Lebensjahre berücksichtigt. Dabei wurden folgende fünf Risikofaktoren anhand jenes Fragebogens (kompletter Fragebogen siehe Anhang) untersucht:



- Sozioökonomischer Status der Familie (finanzielle Schwierigkeiten, Arbeitslosigkeit, Unterstützung durch Sozialhilfe)
- Familiäre Struktur (Aufwachsen der Kinder in Heimen, oft wechselnde Bezugspersonen, Trennung von Familienmitgliedern)
- Emotionales Klima innerhalb der Familie (Erfahrungen von Gewalt, Straftaten, Substanzenmissbrauch, gravierende intrafamiliäre Konflikte)
- Soziale Integration (Rolle des Außenseiters, Hänseleien, keine Freunde, Herumstreunen, keine Einbindung in Clubs, Vereine, etc.)
- Schulische Laufbahn (oft wechselnde Schulen, Sonderschulen, mehrmaliges Wiederholen von Klassen, Schulverweise, Schulabbruch, schwerwiegende Problemsituationen innerhalb der Schule)

Diese fünf Unterpunkte wurden mit jeweils null bis zwei Punkten bewertet, wobei 0 Punkte für keinerlei Probleme im jeweiligen Teilbereich innerhalb der ersten zehn Lebensjahre der Teilnehmenden stehen und zwei für gravierende Probleme.

Teilnehmer, bei denen mehr als zwei dieser fünf Punkte nicht eruiert werden konnten, wurden aus der Datenanalyse ausgeschlossen.

Aus den Werten der einzelnen Unterpunkte wurde ein durchschnittlicher Gesamtwert zwischen 0 (optimale Umweltbedingungen in der Kindheit) und 2 (äußerst ungünstige Umweltbedingungen in der Kindheit) gebildet, jedem Teilnehmer zugeteilt und als childhood-adverse-environment-index (CAEI) benannt. Für dieses Instrument ergab sich eine Retest-Reliabilität von 0,950 ($p=0,000$). Der Intraklassenkoeffizient (ICC) wurde mit 0,969 (95%KI 0,926-0,987) ermittelt. Die Interrater-Reliabilität lag bei 0,982 ($p=0,000$), der ICC bei 0,991 (95%KI 0,972-0,997). Die innere Konsistenz des CAEI (Cronbach's Alpha) lag bei 0,563 (Retz et al., 2007).

3.3. Genetische Typisierung

Die untersuchten Polymorphismen in der Promotorregion des 5-HT Transportergens wurden festgelegt, nachdem die DNS der venösen Blutproben nach Standardrichtlinien extrahiert worden war. Mittels der PCR (polymerase chain



reaction) wurde diese DNS amplifiziert, wie es in einem Artikel von Lesch et al. (1996) ausführlich beschrieben wird. Für diese PCR wurden zwei Primer, Oligonukleotide, die das Gengebiet um den untersuchten Polymorphismus an beiden Enden begrenzen, herangezogen (5'-GGC GTT GCC GCT CTG AAT GC-3' und 5'-GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC A-3'). Der Ablauf dieser PCR besteht aus einer fünfminütigen DNA-Denaturierung bei 94°C, 40 Zyklen à 30 sec Denaturierung bei 94°C, 30 sec Primerhybridisierung bei 63°C, 60 sec Elongation bei 72°C und abschließend einem zehnminütigen Schritt zur Verlängerung bei 72°C.

Mittels der Gelelektrophorese in einem 3%igen Agarosegel, das mit Ethidiumbromid angereichert war, wurden die Produkte der PCR aufgetrennt und via UV-Transillumination sichtbar gemacht. Die unterschiedlichen Banden für das kurze und das lange Allel wurden mit Hilfe von spezifischen Banden bestimmt.

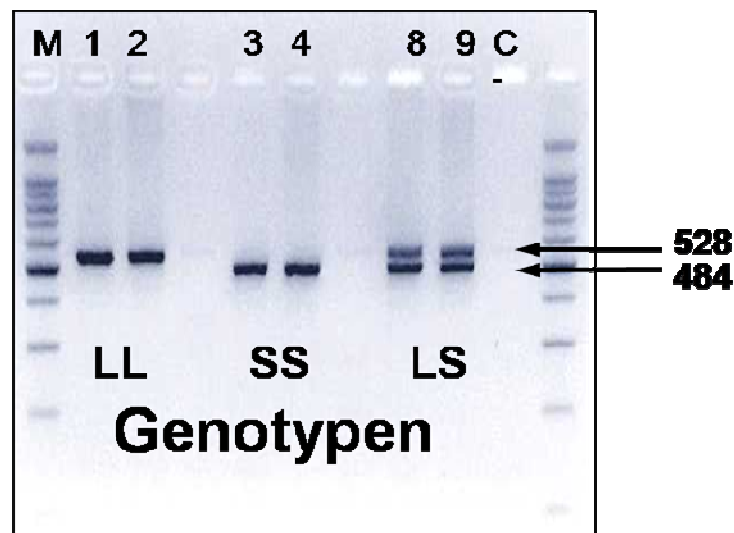


Abbildung 2: Beispielhafte Gelelektrophorese. Dargestellt sind Doppelbestimmungen der PCR-Produkte von Probanden mit LL-, SS- und LS-Genotyp
C: Kontrolle; M: Vergleichsstandard

3.4. Statistik

Anhand der deskriptiven Daten der Teilnehmer mit WURS-k Werten <30 und ≥ 30 wurde eine Dichotomisierung der Stichprobe vorgenommen und diese durch den t-Test für unverbundene Stichproben und den χ^2 -Test miteinander verglichen. Auf gleiche Weise wurden bei den Teilnehmern mit persistierender ADHS bis in das Erwachsenenalter hohe ($\geq 0,4$) und niedrige ($< 0,4$) CAEI-Werte mit Hilfe des χ^2 -Tests verglichen. Zur Differenzierung des CAEI in hohe und niedrige Werte wurde der Median gebildet.



Abhängige Variablen der Studie waren lifetime ADHS und ADHS mit Persistenz im Erwachsenenalter. Um den Einfluss von 5-HTTLPR und psychosozialer Risikofaktoren in der Kindheit auf das Auftreten einer kindlichen ADHS auszuwerten, wurden die Probanden in eine Gruppe mit kindlichen ADHS-Symptomen (WURS-k ≥ 30) und eine Gruppe ohne vorhandene ADHS-Symptomatik in der Kindheit (WURS-k < 30) aufgeteilt. Eine dimensionale Auswertung der ADHS-Symptomatik erfolgte in dieser Analyse nicht. Außerdem wurden für die statistische Auswertung eine Gruppe mit bis ins Erwachsenenalter persistierender ADHS (WURS-k ≥ 30 und DSM-IV Kriterien für ADHS erfüllt) und eine Gruppe ohne ADHS (WURS-k < 30 und DSM-IV Kriterien für ADHS nicht erfüllt) gebildet.

Die 5-HTTLPR Genotypen wurden für die statistische Analyse dichotomisiert. SS- und SL- Genotypen wurden dem LL- Genotyp gegenüber gestellt, da sich die von dem SS- und SL-Genotyp kodierten 5-HT-Transporter funktionell nicht unterscheiden, jedoch im Vergleich zu den vom LL-Genotyp kodierten Transportermolekülen eine geringere Transporterkapazität aufweisen (Lesch et al., 1996; Bennett et al., 2002).

Logistische Regressionsanalysen wurden mit kindlicher und persistierender ADHS als abhängige Variablen und den folgenden Werten als unabhängige Variablen durchgeführt: die dichotomen 5-HTTLPR, der CAEI-Wert und ein Wechselwirkungswert dieser beiden prädiktiven Variablen. Das Lebensalter wurde in dem Modell als unabhängige Variable berücksichtigt.

Da bei zehn Teilnehmern (8 davon mit WURS-k-Werten ≥ 30) aufgrund einer unvollständigen Datenlage keine CAEI-Werte erhoben werden konnten, wurden die fehlenden Daten in der statistischen Analyse durch drei verschiedene Methoden ersetzt:

1. Der CAEI wird auf 0,0 festgelegt
2. Der CAEI wird auf den Median von 0,4 festgelegt
3. Der CAEI wird auf 0,79 (Mittelwert der Probanden mit WURS-k ≥ 30) bzw. 0,37 (Mittelwert der Probanden mit WURS-k < 30) festgelegt

Die statistischen Analysen wurden mit dem statistischen Paket SAS durchgeführt (SAS/STAT, Version 8.2, SAS Institute Inc., Cary, NC: 1999). Das Hardy-Weinberg-



Gleichgewicht von 5-HTTLPR wurde durch das Programm FINETTI (TF Wienker, personal communication) erhoben.



4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Die 105 Teilnehmer mit einem WURS-k-Wert unter 30, was auf das Nichtvorhandensein einer ADHS während der Kindheit hindeutet, wurden den 79 Teilnehmern mit einem WURS-k-Wert ≥ 30 , was auf eine kindliche ADHS schließen lässt, gegenüber gestellt. Wie in einer Studie mit forensischen Probanden erwartet, fand sich in der Untersuchungspopulation sowohl eine hohe Prävalenz bezüglich einer ADHS-Symptomatik in der Kindheit, als auch bezüglich einer persistierenden ADHS nach DSM-IV. Der mittlere WURS-k-Wert der gesamten Gruppe betrug 27,1 (SD 15,3). 38 von 79 Teilnehmern (48,1%) mit einem WURS-k-Wert ≥ 30 erfüllten auch die DSM-IV-Kriterien für ADHS (DSM-IV 314,00 und 314,01), während bei 41 der 79 Teilnehmer (51,9%) eine ADHS in Teilremission (DSM-IV 314,9) diagnostiziert wurde. Bei diesen Untergruppen betrug der Mittelwert der WURS-k 43,6 (SD 10,8), beziehungsweise 39,5 (SD 9,3).

In dieser forensischen Studie bestand der Hauptanteil der vorhandenen psychiatrischen Diagnosen nach DSM-IV-Kriterien aus Substanzenmissbrauch (46,2%) und Persönlichkeitsstörungen. Cluster-B-Persönlichkeitsstörungen konnten bei 27,2% diagnostiziert werden, Persönlichkeitsstörungen aus Cluster A und C in 7,6% der Stichprobe.

Bei den Teilnehmern mit kindlicher ADHS fand sich eine höhere Belastung mit ungünstigen psychosozialen Umweltbedingungen als bei den Probanden ohne ADHS in der Kindheit (t-test, $t=-4,7$, $df=120$, $p<0,0001$). Keine Unterschiede zwischen den Gruppen mit und ohne ADHS ergaben sich hinsichtlich der Häufigkeit dissozialer Persönlichkeitsstörungen, sonstiger Persönlichkeitsstörungen oder substanzbedingter Störungen. Teilnehmer mit kindlicher ADHS waren im Durchschnitt jünger als Teilnehmer ohne ADHS in der Kindheit, deshalb wurde das Alter bei den weiteren Untersuchungen berücksichtigt. Tabelle 2 veranschaulicht weitere Daten der Stichprobe.

Kindliche ADHS	(WURS- k \geq 30) n=79 (42,9%)	(WURS- k<30) n=105 (57,1%)	Statistik
Alter bei Erhebung Mittelwert (SD)	30,2 (9,9)	37,0 (12,2)	t=4,2 df=181 p<0,0001
Fortbestehende ADHS n (%)	38 (48,1)	0 (0,0)	$\chi^2=70,5$ df=1 p<0,0001
Sonstige Persönlichkeitsstörungen n (%)	32 (40,5)	32 (30,5)	$\chi^2=2,0$ df=1 p=0,16
Dissoziale Persönlichkeitsstörung n (%)	14 (17,7)	16 (15,2)	$\chi^2=0,2$ df=1 p=0,65
Substanzenmissbrauch n (%)	38 (48,1)	43 (41,0)	$\chi^2=0,9$ df=1 p=0,33
CAEI* x(SD)	0,79 (0,65)	0,37 (0,48)	t=-4,7 df=120 p<0,0001

Tabelle 2: Deskriptive Daten der Studienteilnehmer: Vergleich der Teilnehmer mit hohen und niedrigen WURS-k-Werten

t: t-Wert; χ^2 : χ^2 -Wert; df (degree of freedom): Freiheitsgrade;

SD (standard deviation): Standardabweichung; n: Anzahl der Studienteilnehmer; x: Mittelwert

*Daten von den 174 Teilnehmern mit vollständigen Angaben

Die Lebenszeitprävalenzen weiterer psychiatrischer Störungen in der Untersuchungspopulation waren niedrig. Es fanden sich psychotische Erkrankungen (8,2%), Paraphilien (4,5%), affektive Störungen (2,2%), neurotische Störungen und Störungen der Impulskontrolle (3,8%).

Die 5-HTTLPR Genotypen wurden mittels Hardy-Weinberg-Gesetz bestimmt ($p=0,98$). Die Häufigkeiten der Genotypen war in der kompletten Studienpopulation folgendermaßen verteilt: LL: n=61 (33,2%), SL: n=90 (48,9%) und SS: n=33 (17,9%). Die Allelhäufigkeit betrug 156 von 368 (42,4%) für das S-Allel und 212 von 368 (57,6%) für das L-Allel.

4.2 Analyse der Risikofaktoren

Die statistische Analyse der Risikofaktoren für das Entstehen einer kindlichen ADHS wurde zuerst bei den 174 Teilnehmern, bei denen vollständige Datensätze vorhanden waren, durchgeführt. Hierbei ergab sich, dass sowohl der 5-HTTLPR Genotyp LL (OR 4,1; 95%KI 1,5-10,9), als auch negative Umweltbedingungen der Probanden während des ersten Lebensjahrzehnts (OR 5,4; 95%KI 2,3-12,5) unabhängig voneinander das Risiko für die Entwicklung einer kindlichen ADHS erhöhen. Darüberhinaus wurde auch eine Interaktion zwischen dem 5-HTTLPR Genotyp und den kindlichen umweltbedingten Risikofaktoren festgestellt (logistische Regression, $\chi^2=4,1$; $p=0,04$). Die Interaktion ist in Abbildung 3 graphisch dargestellt.

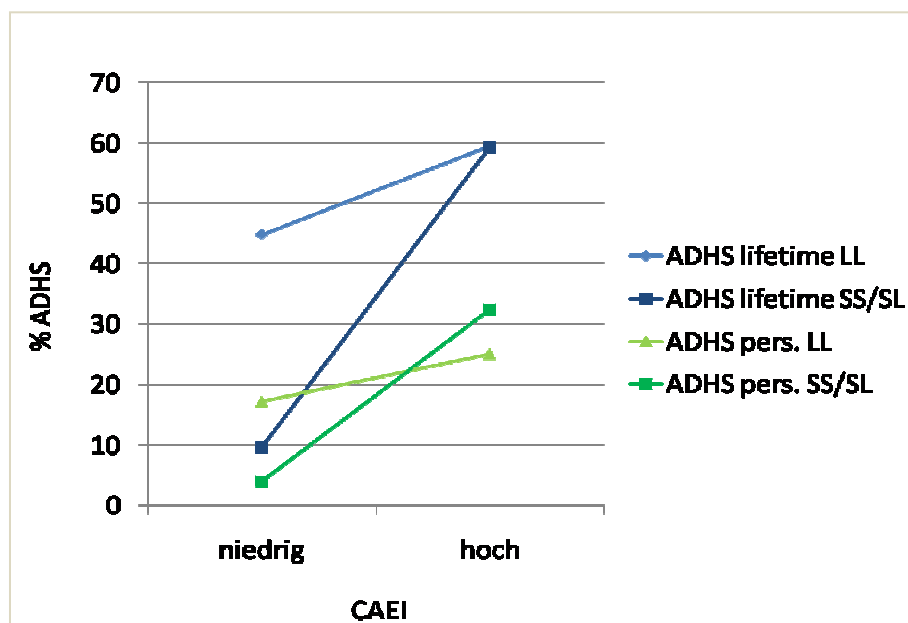


Abbildung 3: Prozentualer Anteil von Teilnehmern mit kindlicher und persistierender ADHS in Abhängigkeit von Genotyp und psychosozialer Belastung in der Kindheit (CAEI)

Bei Einbezug der Diagnosen einer dissozialen Persönlichkeitsstruktur und eines Substanzenmissbrauchs in die Regressionsanalyse um eine schwerwiegende Dissozialität zu kontrollieren blieben die Ergebnisse erhalten, verbesserten jedoch nicht das Ergebnis. Das endgültige Modellklärte 76,3% der Varianz auf bei Probanden mit kindlicher ADHS.

Die Ergebnisse des Modells bestehend aus den 174 Teilnehmern mit vollständig vorhandenen Daten wurden mit den Ergebnissen von drei weiteren Modellen verglichen, bei denen mit jeweils unterschiedlichen Werten für die untersuchten



fehlenden kindlichen Umwelteinflüsse (CAEI-Werte) gearbeitet wurde. Dabei zeigten sich für die vier Modelle ähnliche Ergebnisse, wobei 5-HTTLPR, der CAEI-Wert und die Interaktion beider Risikofaktoren das Auftreten einer kindlichen ADHS-Symptomatik unabhängig in jedem Modell beeinflussten. Tabelle 3 zeigt die Ergebnisse des semikonservativen Modells, bei welchem die fehlenden CAEI-Werte dem Median (0,4) gleichgesetzt wurden.

Risikofaktoren*	WURS-k \geq 30 vs WURS-k<30** estimate (SD); Wald χ^2 ; df; p-Wert	Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)
5-HTTLPR: LL versus SS+SL	1,5(0,5); $\chi^2=7,9$; df=1; p=0,005	4,1 (1,5-10,9)
Childhood adverse environment index	1,6 (0,4); $\chi^2=15,3$; df=1; p=<0,0001	5,4 (2,3-12,5)
5-HTTLPR-Umwelt- Interaktion	-1,2 (0,6); $\chi^2=4,1$; df=1; p=0.044	0,3 (0,01-0,97)

Tabelle 3: Genetischer und umweltbedingter Einfluss auf die Entwicklung einer kindlichen ADHS
estimate : Schätzwert; SD: Standardfehler; vs: versus; df: Freiheitsgrade

*Modell Freiheitsgrade(df)=4; Fehler df=179

**Modell mit Angleichung der Altersunterschiede

Für Teilnehmer mit persistierender ADHS-Symptomatik bis in das Erwachsenenalter wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Wiederum erbrachten die vier verschiedenen Modelle hinsichtlich unterschiedlich gewählter CAEI-Werte ähnliche Ergebnisse. Dieses Modell hatte einen Prädiktionswert für persistierende ADHS von 70,7%. Die Interaktion ist in Abbildung 3 graphisch verdeutlicht.

Risikofaktoren	Persistierende ADHS* estimate (SD); Wald χ^2 ; df; p-Wert	Odds Ratio (95%-Konfidenzintervall)
5-HTTLPR: LL versus SS+SL	1,2 (0,6); $\chi^2=4,0$; df=1; p=0,047	3,2 (1,0-10,0)
Childhood adverse environment index	1,2 (0,4); $\chi^2=8,4$; df=1; p=0.004	3,3 (1,5-7,8)
5-HTTLPR-Umwelt- Interaktion	-1,6 (0,7); $\chi^2=5,0$; df=1; p=0,025	0,2 (0,01-0,77)

Tabelle 4: Genetischer und umweltbedingter Einfluss auf eine persistierende ADHS
estimate : Schätzwert; SD: Standardfehler; df: Freiheitsgrade

*Modell mit Angleichung der Altersunterschiede



Um den Interaktionseffekt in diesem logistischen Modell noch weiter aufzuklären, wurden Teilnehmer mit kindlicher ADHS und Teilnehmer mit bis in das Erwachsenenalter persistierender ADHS im Hinblick auf den Genotyp und die kindlichen, umweltbedingten Risikofaktoren verglichen.

	Niedrige kindliche umweltbedingte Risikofaktoren (Index<0,4)	Hohe kindliche umweltbedingte Risikofaktoren (Index≥0,4)	Statistik
	Anzahl der Teilnehmer mit ADHS n/n gesamt mit niedrigem CAEI (%)	Anzahl der Teilnehmer mit ADHS n/n gesamt mit hohem CAEI (%)	χ^2 (df) p-Wert
Kindliche ADHS			
5-HTTLPR: LL	13/29 (44,8)	19/32 (59,4)	$\chi^2=1,3$ (1) p=0,256
5-HTTLPR: SL+SS	5/52 (9,6)	42/71 (59,2)	$\chi^2=31,2$ (1) p<0,0001
Persistierende ADHS			
5-HTTLPR: LL	5/29 (17,2)	8/32 (25,0)	$\chi^2=0,5$ (1) p=0,460
5-HTTLPR: SL+SS	2/52 (3,9)	23/71 (32,4)	$\chi^2=15,1$ (1) p<0,0001

Tabelle 5: Kindliche und persistierende ADHS verglichen hinsichtlich des Genotyps und umweltbedingter Risikofaktoren

CAEI: childhood adverse environment index

df: Freiheitsgrade

Die fehlenden CAEI-Werte wurden ebenfalls wieder auf 0,4 (Median) festgelegt. Bei dem LL-Genotyp erhöhte ein hoher CAEI-Wert die Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer kindlichen oder bis in das Erwachsenenalter persistierenden ADHS nicht, während hingegen für den SL- und SS-Genotyp ein starker Effekt der ungünstigen, kindlichen Umweltbedingungen auf das Entstehen einer kindlichen oder persistierenden ADHS gezeigt werden konnte. Wenn man 5-HTTLPR als Risikofaktor betrachtet, kann aus Tabelle 5 abgelesen werden, dass jedoch bei Teilnehmern mit



niedrigen CAEI-Werten der LL-Genotyp bei weit höheren Raten von kindlicher und persistierender ADHS vorkommt, als die SL- oder SS-Genotypen.



5. Diskussion

Trotz einiger Belege dafür, dass negative Umweltbedingungen zusätzlich zu genetischen Risikofaktoren einen Beitrag zur Entwicklung einer ADHS leisten, bestehen noch immer nur wenige systematische Untersuchungen bezüglich möglicher Interaktionen genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren und deren Beitrag zur Ätiologie der ADHS.

In der vorliegenden Studie wurde vor allem der Hypothese nachgegangen, dass psychosoziale Umweltfaktoren und eine funktionelle genetische Variante des Serotonintransporters keine voneinander unabhängigen Risikofaktoren für die Entstehung von ADHS darstellen. Die Ergebnisse zeigten zunächst, dass Träger des langen 5-HTTLPR Allels ein erhöhtes Risiko für ADHS haben. Insofern konnten mit der vorliegenden Untersuchung bisher veröffentlichte Daten zu diesem Thema bestätigt werden (Manor et al., 2001; Seeger et al., 2001; Zoroglu et al., 2002; Kent et al., 2002; Retz et al., 2002). Außerdem konnten wir die Ergebnisse anderer Gruppen hinsichtlich der Annahme stützen, dass ungünstige psychosoziale Stressoren das Risiko für das Auftreten einer ADHS begünstigen (Biederman et al., 2002). Darüber hinaus ergab sich in unserer Studie aber auch, dass die untersuchten genetischen und Umweltfaktoren im Hinblick auf die Entwicklung einer kindlichen, aber auch im Erwachsenenalter persistierenden ADHS nicht unabhängige Risikofaktoren darstellen, sondern miteinander in einer Wechselbeziehung stehen.

Die Analysen dieser Interaktion zeigten, dass die Rate kindlicher und adulter ADHS bei Trägern des LL-Genotyps generell erhöht ist und von psychosozialen Belastungsfaktoren in der Kindheit nur geringfügig beeinflusst wird.

Im Gegensatz dazu fand sich bei Trägern des SS- und SL-Genotyps eine starke Abhängigkeit des Erkrankungsrisikos von psychosozialen Einflüssen in der Kindheit. Demnach steigt hier das Risiko für die Entwicklung einer ADHS stark an und erreicht etwa das Niveau von Trägern des LL-Genotyps, wenn die psychosozialen Einflüsse ungünstig sind. Diese Ergebnisse stärken die Annahme, dass das durch 5-HTTLPR modulierte Risiko für die Entwicklung der ADHS durch negative Umweltfaktoren beeinflusst werden kann und dass dieser Einfluss der interindividuellen Umweltbedingungen von dem jeweiligen genetischen Hintergrund abhängig ist.



In diesem Zusammenhang sind auch Ergebnisse aus Tierversuchen zu erwähnen, in denen ähnliche Zusammenhänge gefunden wurden. So konnte bei 5-HTT Knock-out-Mäusen eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Stress gezeigt werden (Murphy et al., 2001).

Das Ergebnis eines signifikanten, interaktiven Einflusses zwischen dem 5-HTTLPR Genotyp und psychosozialen Belastungen passt auch zu den Ergebnissen von zwei Longitudinalstudien (Caspi et al., 2003; Wilhelm et al., 2006), in denen nachgewiesen werden konnte, dass der Einfluss von belastenden life-events auf affektive Störungen durch den 5-HTTLPR-Genotyp moduliert wird. Auch in diesen Studien wiesen Träger des 5-HTTLPR SS-Genotyps die höchste Vulnerabilität auf. In unserer Studie wurden Teilnehmer mit einer bestehenden affektiven Störung aus der Studie ausgeschlossen und nur bei 2,2% der an der Studie teilnehmenden Individuen traten in der Vergangenheit affektive Störungen auf. Deshalb stehen unsere Ergebnisse in keinem Zusammenhang mit einer depressiven Symptomatik, untermauern jedoch die generelle Bedeutung der Gen-Umwelt-Interaktionen im Hinblick auf das Serotonin-Transporter-Gen bezüglich des Auftretens psychiatrischer Erkrankungen. Interessanterweise erbrachten zwei Studien (Eley et al., 2004; Sjöberg et al., 2006) einen Interaktionseffekt zwischen 5-HTTLPR und Umwelteinflüssen bezüglich des Auftretens von Depressionen nur bei Frauen. Bei Männern, die wir in unserer Studie untersucht haben, könnten derselbe genetische Hintergrund und vergleichbare Umweltrisikofaktoren zu einer unterschiedlichen Psychopathologie führen.

Der Umstand, dass in verschiedenen Untersuchungen, bei denen keine Umweltfaktoren berücksichtigt wurden, kein Zusammenhang zwischen ADHS und dem 5-HTTLPR Genotyp gefunden werden konnte (Kent et al., 2002; Langley et al., 2003; Xu et al., 2008), könnte teilweise dadurch erklärt werden, dass die untersuchten Populationen in unterschiedlichem Maß psychosozialen Belastungen ausgesetzt waren und es insofern zu Verzerrungen der Ergebnisse gekommen ist.

Ein weiterer interessanter Aspekt stellt der Umstand dar, dass wir keine grundsätzlichen Unterschiede zwischen Probanden mit einer auf die Kindheit beschränkten ADHS und der Gruppe mit im Erwachsenenalter persistierender ADHS hinsichtlich des Einflusses genetischer Faktoren und Umweltfaktoren fanden. Dies veranlasst zu der Annahme, dass serotonerge Mechanismen in Verbindung mit psychosozialen Einflüssen in der Kindheit für die Entwicklung eines ADHS-



Phänotyps mit verantwortlich sind, für den individuellen Verlauf der Erkrankung aber keine entscheidende Bedeutung besitzen. Daraus lässt sich schließen, dass andere Umwelt- oder genetische Faktoren für einen Rückgang oder eine Persistenz der ADHS verantwortlich sind.

Die hier dargestellten Ergebnisse zur Assoziation von genetischen und Umweltfaktoren mit dem ADHS-Phänotyp wurden an einer forensischen Population erhoben. Da ein konfundierender Einfluss von Dissozialität vor dem Hintergrund von Studien, in denen auch eine Assoziation des 5-HTTLPR mit Aggressivität und dissozialen Verhaltensmustern gezeigt wurde (Lesch et al., 2000; Retz et al., 2004), nicht ausgeschlossen werden kann, sollten die Studienergebnisse nicht ohne Weiteres generalisiert werden. Es darf jedoch darauf hingewiesen werden, dass sich die in der untersuchten Population gefundenen Allelfrequenzen und die Häufigkeit der Genotypen sehr gut mit den Daten decken, die in großen Bevölkerungsstichproben aus epidemiologischen Studien (Lesch et al., 1996) gefunden wurden. Insofern unterscheidet sich die hier untersuchte Population nicht von einer Allgemeinbevölkerungsstichprobe. Außerdem spricht die Tatsache, dass das Regressionsmodell bezüglich der Einflussfaktoren auf den untersuchten Phänotyp stabil blieb, nachdem wir die statistische Analyse für komorbide Persönlichkeitsstörungen, die in der untersuchten Population vor allem dissoziale und emotional-instabile Persönlichkeitsstörungen umfassten, kontrollierten. Die Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass kein relevanter Einfluss von Dissozialität auf die beschriebenen Zusammenhänge besteht.

Eine Schwäche dieser Studie liegt in der retrospektiven Erfassung der kindlichen ADHS-Symptomatik und der psychosozialen Situation der Probanden in ihrer Kindheit. Da eine fremdanamnestic Absicherung der Angaben der Probanden nicht möglich war, können Erinnerungsverzerrungen nicht ausgeschlossen werden. Allerdings wurden zur Erfassung der kindlichen und adulten ADHS-Symptomatik standardisierte Instrumente eingesetzt, für die in entsprechenden Validierungsstudien zufriedenstellende Werte bezüglich Spezifität und Sensitivität ermittelt worden sind. Bezüglich der umweltbedingten Risikofaktoren wurde ebenfalls auf eine standardisierte Skala zurückgegriffen. Die bislang verfügbaren Validierungsdaten sprechen für eine ausreichende Zuverlässigkeit des Instrumentes. Bei den darin verwendeten Kriterien handelt es sich um typische Risikofaktoren



bezüglich der Entwicklung einer ADHS, die auch in anderen validierten Instrumenten benutzt werden (Rutter, 1999; Biederman et al., 2002).

Kritisch ist auch anzumerken, dass es generell schwierig ist, die Einflüsse genetischer und umweltbedingter Risikofaktoren bezüglich der Entwicklung einer ADHS sicher voneinander abzugrenzen. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass negative Umweltbedingungen auch ein Ergebnis des primären, möglicherweise genetisch determinierten, Verhaltens eines Individuums darstellen. Demnach beeinflussen die Gene über das Verhalten des Individuums seine Umgebung, die auf das Verhalten des Individuums reagiert. Auch muss in Betracht gezogen werden, dass negative psychosoziale Einflüsse beispielsweise direkt aus genetisch beeinflusstem elterlichem Fehlverhalten gespeist werden (Rutter, 2005). Insofern lässt sich die hier getroffene Trennung zwischen Umwelt- und genetischen Faktoren nicht ohne Weiteres aufrechterhalten.

Auf welchem Wege genau sich Umwelteinflüsse auf die Genetik der Individuen auswirken können, ist bislang ebenfalls noch nicht hinlänglich neurobiologisch geklärt. Neueste Forschungsergebnisse auf dem Gebiet der Epigenetik liefern jedoch interessante Erklärungsmodelle. Dieses Spezialgebiet befasst sich mit bestimmten Zelleigenschaften, die genetisch nicht in der DNA-Sequenz verankert sind. Hierbei werden durch Methylierungsprozesse aufgrund von Reaktionen auf Umwelteinflüsse bestimmte Chromosomenabschnitte in ihrer Aktivität verändert und auf Tochterzellen weitervererbt (McGowan et al., 2010).

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung ist eine der am häufigsten diagnostizierten Verhaltensstörungen der Kindheit. Sie ist durch extreme Ausprägungen psychopathologischer Merkmale charakterisiert, die für sich genommen keine pathologischen Eigenschaften darstellen. ADHS ist insofern eine dimensionale Störung, deren Krankheitswertigkeit erst dann zum Ausdruck kommt, wenn die Kernsymptome in überdurchschnittlicher Weise ausgeprägt sind und zu funktionellen Beeinträchtigungen führen (Smalley et al., 2002). Die in den letzten Jahren rapide angestiegene Prävalenz liegt auch an einer gestiegenen „Awareness“ (Bewusstsein). Es existieren bislang leider noch immer keine bundesweit repräsentativen Daten über die ADHS (Schlack et al., 2007). Als maßgebliche, versorgungsbezogene Schutzfaktoren betroffener Menschen gelten die Früherkennung und die Verfügbarkeit multimodaler, ressourcenorientierter



Therapieangebote, in deren Mittelpunkt das gesamte Spektrum der Lebensqualität eines Betroffenen steht (Huss, 2008). Im jenem Artikel veröffentlichte Huss die Ergebnisse einer Studie, die die Lebensqualität von Kindern mit einer ADHS und mit Asthma bronchiale verglich. Überraschenderweise brachte diese Studie zutage, dass Einschränkungen in verschiedenen Bereichen deutlich stärker bei Kindern mit ADHS ausgeprägt waren, als bei Kindern mit einem Asthma bronchiale. Die Möglichkeiten der Primärprävention sind aufgrund der multifaktoriellen Ätiologie leider begrenzt. Durch eine frühzeitige Diagnosestellung können jedoch die negativen Folgen der ADHS auf das Sozialverhalten, die Lernleistung und die Persönlichkeitsentwicklung minimiert werden (Schlack et al., 2007), wobei jedoch die Diagnose bei Kindern im Vorschulalter nur unter eng definierten Bedingungen gestellt werden sollte. Hierzu kann eine gute Schulung von Fachpersonal wie Lehrern und Erziehern beitragen. Eine konsequente multimodale Therapie durch Kinder- und Jugendpsychiater, Erwachsenenpsychiater, Psychotherapeuten, Eltern, Lehrer und Selbsthilfegruppen mit einer langfristigen, sorgfältigen Therapieüberwachung kann zu einer Sekundär- und Tertiärprävention beitragen. Vor allem im Hinblick auf die Ergebnisse unserer Studie wird deutlich, was für einen gravierenden Einfluss eine frühe Optimierung der Umweltbedingungen auf die weitere Entwicklung des Krankheitsbildes betroffener Kinder nehmen kann.

Zusammenfassend ist unsere Studie eine Vermittlung zwischen den beiden in der Einleitung erwähnten Forschungsansätzen und kann folglich keinem, der oben zitierten Wissenschaftler, zumindest hinsichtlich der ADHS, vollkommen zustimmen. Unsere Daten zeigen, dass negative Umweltfaktoren und genetisch bedingte Varianten der Serotonintransporterfunktion mit dem psychopathologischen Phänotyp ADHS assoziiert sind und dass es eine wesentliche Gen-Umwelt-Interaktion bei der Entwicklung dieses Phänotyps gibt. Es muss auch bei der Betrachtung diverser Ergebnisse immer im Blick behalten werden, dass ADHS nach derzeitiger Vorstellung als polygenetisches und genetisch heterogenes Störungsbild anzusehen ist und die einzelnen heterogenen mit ADHS assoziierten Gene jeweils nur einen geringen Varianzanteil des Phänotyps erklären (Rösler et al., 2006). In dieser Studie konnte einer der ersten Schritte unternommen werden, um Gen-Umwelt-Interaktionen bei der Entstehung von ADHS herauszuarbeiten. Es sind weitere zahlreiche Untersuchungen notwendig, um der Komplexität dieser Gen-Umwelt-Wechselwirkung gerecht zu werden. Zusätzlich werden noch viele weiterführende



Forschungsarbeiten verschiedener Gen-Gen- und Gen-Umwelt-Interaktionen anhand von großen Bevölkerungsstichproben nötig sein, um zur Ätiologie dieses vielschichtigen Störungsbildes beizutragen. Ebenso machen es die pleiotropischen Eigenschaften von 5-HTTLPR auch notwendig, in zukünftigen Studien Assoziationen dieses Polymorphismus bei ADHS in Verbindung mit anderen häufig komorbid auftretenden Krankheitsbildern zu untersuchen.



6. Literaturverzeichnis

1. Agranat-Meged AN, Deitcher C, Goldzweig G, Leibenson L, Stein M, Galili-Weisstub E (2005) Childhood obesity and attention deficit/hyperactivity disorder: a newly described comorbidity in obese hospitalized children. *Int J Eat Disord* 37:357-359
2. American Psychiatric Association (1980) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd Edition (DSM-III), Washington D. C.
3. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th Edition (DSM-IV), Washington D. C.
4. Barkley RA (2002) Major life activity and health outcomes associated with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 63:10-15
5. Barkley RA (2003) Attention-deficit/hyperactivity disorder. In: Mash EJ, Barkley RA (eds). *Child psychopathology*. Guilford Press, New York, pp 75-143
6. Barr CS, Newman TK, Becker ML, Parker CC, Champoux M, Lesch KP, Goldman D, Suomi SJ, Higley JD (2003) The utility of the non-human primate model for studying gene by environment interactions in behavioral research. *Genes Brain Behav* 2:336-340
7. Bennett AJ, Lesch KP, Heils A, Long JC, Lorenz JG, Shoaf SE, Champoux M, Suomi SJ, Linnoila MV, Higley JD (2002) Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Mol Psychiatry* 7:118-122



8. Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC (2002) Differential effect of environmental adversity by gender: Rutter's index of adversity in a group of boys and girls with and without ADHD. *Am J Psychiatry* 158:1556-1562
9. Biederman J, Faraone SV (2005) Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 366:237-248
10. Brown RT, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Amler RW, Feldman HM, Pierce K, Wolraich ML (2001) Prevalence and assessment of attention-deficit/hyperactivity disorder in primary care settings. *Pediatrics* 107:E43
11. Bundesärztekammer (2005) Stellungnahme zur „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)“
12. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R (2003) Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301:386-389
13. Curtis LT, Patel K (2008) Nutritional and environmental approaches to preventing and treating autism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review. *J Altern Complement Med* 14:79-85
14. Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P, Plomin R, Craig IW (2004) Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry* 9:908-915
15. Faraone SV, Biederman J (2000) Nature, nurture, and attention deficit hyperactivity disorder. *Dev Rev* 20:568-581



16. Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, Smoller JW, Goralnick JJ, Holmgren MA, Sklar P (2005) Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 57:1313-1323

17. Fayyad J, DeGraaf R, Kessler R, Alonso J, Angermeyer M, Demyttenaere K, DeGirolamo G, Haro JM, Karam EG, Lara C, Lépine JP, Ormel J, Posada-Villa J, Zaslavsky AM, Jin R (2007) Cross-national prevalence and correlates of adult attention-deficit hyperactivity disorder. *Br J Psychiatry* 190:402-409

18. Grosse KP, Skrodzki K (2003) Diagnostik und Therapie bei ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung). Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V.

19. Hartmann T (1997) Eine andere Art, die Welt zu sehen: Das Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom. Schmidt-Römhild, Lübeck

20. Hesslinger B, Philipsen A, Richter H, Ebert D (2004) Psychotherapie der ADHS im Erwachsenenalter. Hogrefe, Göttingen

21. Hiller W, Zaudig M, Mombour W (1990) Development of diagnostic checklists for use in routine clinical care. A guideline designed to assess DSM-III-R diagnoses. *Arch Gen Psychiatry* 47:782-784

22. Huss M (2008) ADHS bei Kindern: Risikofaktoren, Schutzfaktoren, Versorgung, Lebensqualität. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 6:602-605

23. Kent L, Doerry U, Hardy E, Parmar R, Gingell K, Hawi Z, Kirley A, Lowe N, Fitzgerald M, Gill M, Craddock N (2002) Evidence that variation at the serotonin transporter gene influences susceptibility to attention deficit



- hyperactivity disorder (ADHD): analysis and pooled analysis. *Mol Psychiatry* 7:908-912
24. Kordon A, Kahl KG (2004) Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *Psychother Psychosom Med* 54:124-136
25. Langley K, Payton A, Hamshere ML, Pay HM, Lawson DC, Turic D, Ollier W, Worthington J, Owen MJ, O'Donovan MC, Thapar A (2003) No evidence of association of two 5HT transporter gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Genet* 13:107-110
26. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, Benjamin J, Müller CR, Hamer DH, Murphy DL (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274:1527-1530
27. Lesch KP, Merschdorf U (2000) Impulsivity, aggression, and serotonin: a molecular psychobiological perspective. *Behav Sci Law* 18:581-604
28. Lou HC (1996) Etiology and pathogenesis of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): significance of prematurity and perinatal hypoxic-haemodynamic encephalopathy. *Acta Paediatr* 85:1266-1271
29. Lowe N, Kirley A, Hawi Z, Sham P, Wickham H, Kratochvil CJ, Smith SD, Lee SY, Levy F, Kent L, Middle F, Rohde LA, Roman T, Tahir E, Yazgan Y, Asherson P, Mill J, Thapar A, Payton A, Todd RD, Stephens T, Ebstein RP, Manor I, Barr CL, Wigg KG, Sinke RJ, Buitelaar JK, Smalley SL, Nelson SF, Biederman J, Faraone SV, Gill M (2004) Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Hum Genet* 74:348-356



30. Manor I, Eisenberg J, Tyano S, Sever Y, Cohen H, Ebstein RP, Kotler M (2001) Family-based association study of the serotonin transporter promoter region polymorphism (5-HTTLPR) in attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet* 105:91-95
31. Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Dent KM, Mann JJ, Muldoon MF (1999) Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol Psychiatry* 45:603-614
32. Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Muldoon MF (2004) Socio-economic status covaries with central nervous system serotonergic responsivity as a function of allelic variation in the serotonin transporter gene-linked polymorphic region. *Psychoneuroendocrinology* 29:651-668
33. McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, Kitchin E, Lok K, Porteous L, Prince E, Sonuga-Barke E, Warner JO, Stevenson J (2007) Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 370:1560-1567
34. McGowan PO, Szyf M (2010) The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes. *Neurobiol Dis* 39:66-72
35. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Jones J (1998) Further evidence of an association between maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder: findings from a high-risk sample of siblings. *J Clin Child Psychol* 27:352-358
36. Murphy DL, Li Q, Engel S, Wichems C, Andrews A, Lesch KP, Uhl G (2001) Genetic perspectives on the serotonin transporter. *Brain Res Bull* 56:487-494



37. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA (2007) The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry* 164:942-948

38. Retz W, Thome J, Blocher D, Baader M, Rösler M (2002) Association of attention deficit hyperactivity disorder-related psychopathology and personality traits with the serotonin transporter promoter region polymorphism. *Neurosci Lett* 319:133-136

39. Retz W, Retz-Junginger P, Supprian T, Thome J, Rösler M (2004) Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology. *Behav Sci Law* 22:415-425

40. Retz W, Retz-Junginger P, Kothén S, Freitag C, Schneider M, Kessler H, Rösler M (2007) Validierung einer Skala zur retrospektiven Erfassung psychosozialer Belastungen im Kindesalter (CAEI) *Nervenarzt* 78 Suppl 2:491-492

41. Retz-Junginger P, Retz W, Blocher D, Weijers HG, Trott GE, Wender PH, Rösler M (2002) Wender Utah rating scale. The short-version for the assessment of the attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *Nervenarzt* 73:830-838

42. Rösler M, Retz W, Retz-Junginger P, Thome J, Supprian T, Nissen T, Stieglitz RD, Blocher D, Hengesbach G, Trott GE (2004) Tools for the diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adults. Self-rating behaviour questionnaire and diagnostic checklist. *Nervenarzt* 75:888-895

43. Rösler M, Retz W (2006) Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter. *ZPPP* 54:77-86



44. Rösler M, Retz-Junginger P, Retz W, Stieglitz RD (2008). HASE-Homburger ADHS-Skalen für Erwachsene. Hogrefe, Göttingen

45. Rodriguez A, Bohlin G (2005) Are maternal smoking and stress during pregnancy related to ADHD symptoms in children? *J Child Psychol Psychiatry* 46:246-254

46. Rutter M (ed) (1988) *Studies of psychosocial risk: the power of longitudinal data*. Cambridge University Press, Cambridge

47. Rutter M (1999) Psychosocial adversity and child psychopathology. *Br J Psychiatry* 174:480-493

48. Rutter M (2005) Environmentally mediated risks for psychopathology: research strategies and findings. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:3-18

49. Schlack R, Hölling H, Kurth BM, Huss M (2007) Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Erste Ergebnisse aus dem Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 50:827-835

50. Seeger G, Schloss P, Schmidt MH (2001) Functional polymorphism within the promotor of the serotonin transporter gene is associated with severe hyperkinetic disorders. *Mol Psychiatry* 6:235-238

51. Sjöberg RL, Nilsson KW, Nordquist N, Öhrvik J, Leppert J, Lindström L, Orelund L (2006) Development of depression: sex and the interaction between environment and a promoter polymorphism of the serotonin transporter gene. *Int J Neuropsychopharmacol* 9(4):443-449



52. Smalley SL, Kustanovich V, Minassian SL, Stone JL, Ogdie MN, McGough JJ, McCracken JT, MacPhie IL, Francks C, Fisher SE, Cantor RM, Monaco AP, Nelson SF (2002) Genetic linkage of attention-deficit/hyperactivity disorder on chromosome 16p13, in a region implicated in autism. *Am J Hum Genet* 71:959-963
53. Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R (1999) Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry* 174:105-111
54. Wender PH (1985) Wender AQCC (Adult Questionnaire-Childhood Characteristics) scale. *Psychopharmacol Bull* 21:927-928
55. Wender PH (2002) *Aufmerksamkeits- und Aktivitätsstörungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen: ein Ratgeber für Betroffene und Helfer.* Kohlhammer, Stuttgart
56. Wilhelm K, Mitchell PB, Niven H, Finch A, Wedgwood L, Scimone A, Blair IP, Parker G, Schofield PR (2006) Life events, first depression onset and the serotonin transporter gene. *Br J Psychiatry* 188:210-215
57. World Health Organisation (1978) Ninth revision of the international classification of diseases (ICD-9). WHO, Geneva
58. World Health Organisation (1992) Tenth revision of the international classification of diseases (ICD-10). WHO, Geneva
59. Xu X, Duman EA, Anney R, Brookes K, Franke B, Zhou K, Buschgens C, Chen W, Christiansen H, Eisenberg J, Gabriels I, Manor I, Marco R, Müller UC, Mulligan A, Rommelse N, Thompson M, Uebel H, Banaschewski T, Buitelaar J, Ebstein R, Gill M, Miranda A, Mulas F, Oades RD, Roeyers H,



Rothenberger A, Sergeant J, Sonuga-Barke E, Steinhausen HC, Taylor E, Faraone SV, Asherson P (2008) No association between two polymorphisms of the serotonin transporter gene and combined type attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B:1306-1309

60. Zoroglu SS, Erdal ME, Alasehirli B, Erdal N, Sivasli E, Tutkun H, Savas HA, Herken H (2002) Significance of serotonin transporter gene 5-HTTLPR and variable number of tandem repeat polymorphism in attention deficit hyperactivity disorder. *Neuropsychobiology* 45:176-181

7. Anhang

Standardisierter Fragebogen zur Bewertung psychosozialer Belastungen in den ersten zehn Lebensjahren aller Studienteilnehmer

				möglich	sicher	nicht beurteilbar
Sozioökonomischer Status, Lebensstandard	Hoch Keine finanziellen Probleme, Eltern arbeiten, sicheres Leben	0	Niedrig Niedriges Familieneinkommen, Arbeitslosigkeit, Sozialhilfe, alleinerziehende Elternteile	1	2	?
Familienstruktur	Geordnet Aufgewachsen in geordneten Familienverhältnissen, konstante, vertraute Bezugspersonen, Geschwister	0	Instabil Frühe Trennung oder häufiger Wechsel von Bezugspersonen, Heim, wechselnde Pflegefamilien, Scheidung, häufig wechselnde Partner des erziehenden Elternteils	1	2	?
Emotionales Klima in der Familie	Gewaltfrei Keine körperliche und seelische Gewalt gegenüber Kindern oder unter den Elternteilen, Gefühl der Geborgenheit, des Geliebt- und Angenommenseins	0	Gewalterfahrung Tätliche Angriffe innerhalb der Familie, körperliche Bestrafung, delinquente Familienmitglieder, gravierende intrafamiliäre oder chronische Konflikte	1	2	?
Soziale Integration	Gut Keine Probleme innerhalb des Kindergartens und der Schule, stabiler Freundeskreis oder einzelne beste Freunde, Vereine	0	Schlecht Einzelkind, wenig Kontakt zu anderen Kindern, Einzelgänger, Hänseleien, Gefühl der Ausgrenzung	1	2	?
Schulausbildung	Normal, gut Reguläre Schulausbildung	0	Unregelmäßig Schulabbruch ohne Abschluss, häufiger Schulwechsel, mehrmaliges Wiederholen von Klassen, Schulverweise	1	2	?



8. Danksagung und Veröffentlichungen

8.1. Danksagung

Am Ende meiner Dissertation ist es mir ein besonderes Bedürfnis, Danke zu sagen.

Zunächst danke ich sehr herzlich dem Institut für Gerichtliche Psychologie und Psychiatrie der Universitätsklinik des Saarlandes unter der Leitung von Prof. Dr. Michael Rösler für die tatkräftige Unterstützung und die Ermöglichung meiner Doktorarbeit.

Hervorheben möchte ich Prof. Dr. Wolfgang Retz, der mir das Thema zur Verfügung stellte und als direkter Betreuer mit viel Geduld und Zeit zur Seite stand.

Ebenso gilt ein besonderer Dank Prof. Dr. Christine Freitag, die damals noch am Institut für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik des Saarlandes unter der Leitung von Prof. Dr. Alexander von Gontard tätig war und die wesentlichen Impulse für die statistische Auswertung lieferte. In diesem Zusammenhang ist auch Frau Dr. phil. Monika Equit zu erwähnen, die zwischenzeitlich diese Forschungsstelle innehat.

Außerdem danke ich dem Department for Psychiatry, The School of Medicine, University of Wales, Swansea, United Kingdom, für die Genotypisierung unserer Probanden.

Abschließend danke ich noch meiner Familie, die mich während der gesamten Zeit unterstützt und ermutigt hat. Besonders wertvoll war mir die Hilfe meiner Schwester Nora, die das Korrekturlesen übernahm und die Formatierung optimierte. Herzlichen Dank!



8.2. Veröffentlichungen

1. Reif A, Rösler M, Freitag CM, Schneider M, Eujen A, Kissling C, Wenzler D, Jacob CP, Retz-Junginger P, Thome J, Lesch KP, Retz W (2007) Nature and nurture predispose to violent behavior: serotonergic genes and adverse childhood environment. *Neuropsychopharmacol* 32:2375-2383
2. Retz W, Freitag CM, Retz-Junginger P, Wenzler D, Schneider M, Kissling C, Thome J, Rösler M (2008) A functional serotonin transporter promoter gene polymorphism increases ADHD symptoms in delinquents: Interaction with adverse childhood environment. *Psychiatry Res* 158:123-131



9. Lebenslauf

Name Denise Wenzler
Geboren am 07. 09. 1981 in VS-Villingen

Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand ledig

Schulbildung

1988-1992 Rupert-Mayer-Grundschule Spaichingen
1992-2001 Gymnasium Spaichingen
2001 Abitur

Beruflicher Werdegang

2001-2008 Studium der Humanmedizin an der
Universität des Saarlandes, Homburg
2003 Physikum
2008 2. Ärztliche Prüfung, Approbation
seit Januar 2009 Assistenzärztin in der Klinik für
Kinder- und Jugendpsychiatrie und
Psychotherapie der Universitätsklinik des
Saarlandes